

Incluida en INDEX MEDICUS y MEDLINE

Volumen 27. Suplemento 1 • 2007

NEFROLOGIA



SUPLEMENTO

NEFROLOGIA BASADA EN LA EVIDENCIA



Publicación del Grupo de Nefrología Basada en la Evidencia de la SEN

EDITORES ESPECIALES

Carlos Quereda
Fernando García López
Vicente Barrio
Roberto Alcázar
Julio Pascual



Sociedad
Española de
Nefrología

Publicación Oficial de la Sociedad Española de Nefrología



Edición y Administración

GRUPO AULA MÉDICA, S.L.

Paseo del Pintor Rosales, 26
28008 Madrid
Tel.: 915 420 955. Fax: 915 595 172

Periodicidad

NEFROLOGÍA publica 6 números al año más el suplemento del Congreso de la Sociedad. Además publican a lo largo del año diferentes números extraordinarios de carácter monográfico

Suscripciones

GRUPO AULA MÉDICA, S.L.

Correo electrónico (Dpto. Suscripción)
suscripciones@grupoaulamedica.com

Internet

www.grupoaulamedica.com
www.libreriasaulamedica.com

Precios suscripción

La suscripción anual para la revista NEFROLOGÍA es 6 números más 1 suplemento al año:

- Profesional 110,00 €*
- Institución 150,00 €*

*Estos precios no incluyen IVA ni gastos de envío

Cambio de domicilio

Debe comunicarse a nuestro departamento de suscripciones.

Depósito Legal
M.10.667-1989

ISSN
0211-6995

La revista **Nefrología** está impresa en papel libre de ácido, norma ISO 9706

Publicación autorizada
como soporte válido: 22/05-R-CM

www.grupoaulamedica.com

GRUPO AULA MÉDICA, S.L. - 2007



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE EDITORIALES DE PUBLICACIONES PERIÓDICAS

Miembro de la:



FEDERACIÓN INTERNACIONAL DE LA PRENSA INTERNACIONAL

COMITÉ DE REDACCIÓN

Javier Arrieta
Aleix Cases
Francisco José Gómez Campderá
Francisco Maduell

Rafael Marín
Juan Navarro
Luis Pallardó
Francisco Rivera

COMITÉ EDITORIAL

J. M. Alcázar • P. Aljama • A. Alonso
• J. Alsina • F. Álvarez Ude • F. Anaya
• J. Aranzábal • M. D. Arenas • M. Arias
• G. de Arriba • M. A. Bajo • P. Barceló
• A. Barrientos • G. Barril • C. Bernis
• F. J. Borrego • J. Bustamante
• L. M. Callís • J. M. Campistol
• J. Cannata • A. Caralps • F. Caravaca
• C. Caramelo • D. del Castillo
• A. Darnell • J. Díez • J. Egidio
• P. Errasti • C. de Felipe • E. Fernández
Giráldez • M. A. Frutos • P. Gallar
• N. Gallego • P. García Cosmes
• F. García Martín • S. García de Vinuesa
• M. A. Gentil • P. Gómez Fernández
• M. T. González • M. González Molina
• A. Gonzalo • J. L. Górriz
• J. M. Griñó • J. A. Herrero • E. Huarte
• D. Jarillo • L. A. Jiménez del Cerro
• S. Lamas • I. Lampreabe • R. Lauzurica
• X. M. Lens • F. Liaño • J. M. López Gómez
• E. López de

Novales • J. M. López Novoa • V. Lorenzo
• J. Lloveras • B. Maceira • J. F. Macías
• R. Marcén • E. Martín Escobar
• A. L. Martín de Francisco • A. Martín Malo
• A. Martínez Castela • A. Mazuecos
• B. Miranda • J. Montenegro
• J. Mora • J. M. Morales • M. Navarro
• A. Oliet • J. Olivares • L. M. Orte
• F. Ortega • J. Ortuño • A. Palma
• J. Pascual • R. Peces • V. Pérez Bañasco
• M. Pérez Fontán • A. Pérez García
• R. Pérez García • L. Piera
• J. J. Plaza • M. Praga • C. Quereda
• L. Revert • M. E. Rivera • J. L. Rodicio
• A. Rodríguez Jornet • J. C. Rodríguez Pérez
• D. Rodríguez Puyol
• J. Rodríguez Soriano • D. Sánchez Guisande
• R. Selgas • A. Serra
• L. Sánchez Sicilia • J. M. Simón
• J. M. Tabernero • A. Tejedor • J. Teixidó
• J. L. Teruel • A. Torres • F. A. Valdés
• A. Vallo • A. Vigil

SECRETARÍA DE REDACCIÓN

Dr. Rafael Matesanz
Servicio de Nefrología
Hospital Ramón y Cajal
28034 Madrid



Sociedad Española de Nefrología



DIRECTOR Y REDACTOR JEFE

Rafael Matesanz

DIRECTORES HONORARIOS

Luis Hernando
David Kerr

NEFROLOGÍA se publicará habitualmente en castellano, con resumen amplio en inglés de todos los originales, además del resumen en castellano.

Para autores extranjeros existe la posibilidad de publicar en inglés, con su resumen correspondiente, y otro más amplio en castellano.

Aparecerán seis números ordinarios al año, más un número variable de suplementos dedicados a recoger los resúmenes de la reunión nacional de la SEN, temas monográficos u otros aspectos de interés, a juicio del Comité de Redacción. Cada número ordinario comprenderá: Editoriales: puesta al día resumida o asunto general de interés. Controversias en NEFROLOGÍA: opiniones contrapuestas de expertos sobre temas de actualidad. Originales: experimentales o clínicos, ocho a diez. Casos clínicos: no más de tres por número. Cartas al director: no más de 500 palabras. Crítica de libros: se analizarán aquellos que se reciban en la redacción de la revista. Anuncio de reuniones nacionales o internacionales y otras informaciones de interés.

Los sumarios de NEFROLOGÍA son reproducidos en *Current Contents-Clinical Practice*, *Current Advances in Biological Sciences* y en otras publicaciones del ISI; los resúmenes, en *Excerpta Medica*. Incluida en Index Medicus y Medline.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA

Villanueva, 11. 28001 MADRID

JUNTA DIRECTIVA

Presidente

Ángel Luis Martín de Francisco

Vicepresidente

Rafael Pérez García

Secretario

Roberto Alcázar

Tesorero

Joan Fort

Vocales

M.^a Antonia Álvarez de Lara
Alfonso Otero

Concepción Laviades
Emilio González Parra

Coordinador de Registro

Fernando García López

Coordinador de Investigación

Armando Torres (clínica)
Mariano Rodríguez Portillo (básica)

Director de la Revista Nefrología

Rafael Matesanz

Correo electrónico: senefro@senefro.org

Internet SEN: <http://www.senefro.org>

Internet NEFROLOGÍA:

<http://www.aulamedicamultimedia.com/sen/revista>



Sociedad
Española de
Nefrología

Publicación Oficial de la Sociedad Española de Nefrología



SUMARIO

EDITORIAL

- 1 • **Grupo Nefrología Basada en la Evidencia: propuestas organizativas**
C. Quereda, F. García López, V. Barrio, R. Alcázar y J. Pascual

RESÚMENES ESTRUCTURADOS de LITERATURA NEFROLÓGICA

- 6 • **¿El uso de heparina de bajo peso molecular aumenta el riesgo de hemorragia en pacientes con insuficiencia renal crónica que no requieren diálisis?** Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2006; 144: 673-684.
Análisis crítico: F. García López y C. Quereda Rodríguez-Navarro.
- 8 • **¿Tiene la ACTH sintética la misma eficacia que la asociación de agentes alquilantes y esteroides en el tratamiento de la glomerulonefritis membranosa?** Ponticelli C, Passerini P, Salvadori M, Manno C, Viola BF, Pasquali S, Mandolfo S, Messa P. A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotropic hormone in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 47: 233-240.
Análisis crítico: A. Segarra.
- 10 • **El aumento de la inmunosupresión inicial con Ciclosporina A, ¿puede reducir el número de recaídas del síndrome nefrótico infantil?** Hoyer PF, Brodeh J. Initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children: prednisone versus prednisone plus cyclosporine A: a prospective, randomized trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1151-1157.
Análisis crítico: N. Gallego Cobos y C. Quereda Rodríguez-Navarro.
- 12 • **A igualdad de duración de tiempo semanal de hemodiálisis ¿Tiene el mero aumento de la frecuencia de las sesiones un efecto clínico o biológico relevante?** Goldfarb-Rumyantzev AS, Leypoldt JK, Nelson N, Kutner NG, Cheung AK. A crossover study of short daily haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 166-175.
Análisis crítico: J.L. Conde Olasagasti y R. Cuenca Boy.
- 14 • **¿Cuál es la eficacia y seguridad del tratamiento con IECAs (benazepril) para prevenir la progresión de la insuficiencia renal crónica (IRC) estadio 4 K/DOQI?** Hou FF, Zhang X, Zhang GH, Xie D, Chen PY, Zhang WR, Jiang JP, Liang M, Wang GB, Liu ZR, Geng RW. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006; 354: 131-140.
Análisis crítico: G. Fernández Juárez y V. Barrio Lucía.
- 16 • **¿Son más eficaces los IECAs que los ARA2 en la protección renal a largo plazo de la nefropatía crónica proteinúrica no diabética?** Shoda J, Kanno Y, Suzuki H. A five-year comparison of the renal protective effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with non-diabetic nephropathy. *Intern Med* 2006; 45: 193-198.
Análisis crítico: G. Fernández Juárez, V. Barrio Lucía y A. Tato.
- 18 • **¿Mejora el ramipril la masa ventricular izquierda en pacientes normotensos en hemodiálisis?** Yu WC, Lin YP, Lin IF, Chuang SY, Chen CH. Effect of ramipril on left ventricular mass in normotensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 478-484.
Análisis crítico: R. Alcázar y F. García López.
- 20 • **¿El paricalcitol oral puede disminuir el hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica con FG entre 15 y 60 mL/min?** Coyne D, Acharya M, Qiu P, Abboud H, Batlle D, Rosansky S, Fadem S, Levine B, Williams L, Andress DL, Sprague SM. Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 263-276.
Análisis crítico: F. Rivera y F. García López.





SUMARIO

- 22 • **¿Reduce la N-acetilcisteína el riesgo de nefropatía de contraste tras la coronariografía?** Zagler A, Azadpour M, Mercado C, Hennekens CH. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 13 randomized trials. *Am Heart J* 2006; 151: 140-145.
Análisis crítico: F. García López y C. Quereda Rodríguez-Navarro.
- 24 • **¿Previene el tratamiento con N-acetil-cisteína (NAC) la nefropatía asociada a contrastes yodados en la angioplastia primaria por síndrome coronario agudo?** Marenzi G, Lauri G, Campodonico J, Marana I, Assanelli E, De MM, Grazi M, Veglia F, Fabbicocchi F, Montorsi P, Bartorelli AL. N-acetylcysteine in primary angioplasty. *New Eng J Med* 2006; 354: 2773-82.
Análisis crítico: V. Barrio Lucía, G. Fernández Juárez y A. Tato.
- 26 • **¿Es más eficaz la hemofiltración (HF) pre y post que la hidratación intravenosa con suero salino en la prevención del nefrototoxicidad por contrastes yodados en una población de alto riesgo?** Marenzi G, Lauri G, Campodonico J, Marana I, Assanelli E, De MM, Grazi M, Veglia F, Fabbicocchi F, Montorsi P, Bartorelli AL. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med* 2006; 119: 155-162.
Análisis crítico: V. Barrio Lucía y G. Fernández Juárez.
- 28 • **¿Es la asociación de tacrolimus y sirolimus igual a la de tacrolimus y MMF en la prevención del rechazo agudo?** Vitko S, Wlodarczyk Z, Kyllonen L, Czajkowski Z, Margreiter R, Backman L, Perner F, Rigotti P, Jaques B, Abramowicz D, Kessler M, Sanchez-Plumed J, Rostaing L, Rodger RS, Donati D, Vanrenterghem Y on behalf of the TERRA Study Group. Tacrolimus combined with two different dosages of sirolimus in kidney transplantation: results of a multicenter study. *Am J Transplant* 2006; 6: 531-538.
Análisis crítico: A. Fernández Rodríguez y J. Zamora.
- 30 • **¿La asociación de sirolimus a un anticalcineurínico es superior a la asociación con MMF?** G Ciancio, G W. Burke, JJ. Gaynor, P Ruiz, D Roth, W Kupin, A Rosen y J Miller. A randomized long-term trial of tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate versus cyclosporine / sirolimus in renal transplantation: three-year analysis. *Transplantation* 2006; 81: 845-852.
Análisis crítico: A. Fernández Rodríguez y J. Zamora.
- 32 • **La hemodiálisis con baja temperatura del líquido de diálisis ¿disminuye la incidencia de hipotensión sintomática?** Selby NM, McIntyre CW. A systematic review of the clinical effects of reducing dialysate fluid temperature. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1883-1898.
Análisis crítico: C. Quereda Rodríguez-Navarro y J. L. Teruel Briones.
- 34 • **¿La hemodiafiltración veno-venosa continua (HFVVC) es superior a la hemodiálisis intermitente (HDI) en términos de supervivencia para los enfermos con Fracaso Renal Agudo (FRA)?** Vinsonneau C, Camus C, Combes A, Costa de Beauregard MA, Klouche K, Boulain T, Pallot JL, Chiche JD, Taupin P, Landais P, Dhainaut JF for the Hemodiafe Study Group. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2006; 368: 379-385.
Análisis crítico: C. Quereda Rodríguez-Navarro y V. Barrio Lucía.
- 36 • **¿En enfermos hipertensos de alto riesgo, el tratamiento con amlodipino o lisinopril mejora el pronóstico cardiovascular frente a la clortalidona independientemente del grado de insuficiencia renal?** Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT, Jr., Whelton PK, Barzilay J, Batuman V, Eckfeldt JH, Farber MA, Franklin S, Henriquez M, Koyt N, Louis GT, Sa-





SUMARIO

klayen M, Stanford C, Walworth C, Ward H, Wiegmann T. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 144: 172-180.

Análisis crítico: A. M. Tato y F. García López

- 38 • **¿Los niveles de beta-2-microglobulina (beta-2-M) sérica pueden predecir la mortalidad en hemodiálisis? Resultados del estudio HEMO.** Cheung AK, Rocco MV, Yan G, Leypoldt JK, Levin NW, Greene T, Agodoa L, Bailey J, Beck GJ, Clark W, Levey AS, Ornt DB, Schulman G, Schwab S, Teehan B, Eknoyan G. Serum beta-2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 546-555.

Análisis crítico: V. Barrio Lucía, A. Martín-Malo y M.^a A. Álvarez de Lara.

- 40 • **¿El tratamiento con sirolimus puede reducir el riesgo de cáncer tras el trasplante renal una vez retirada la ciclosporina A?** J. M. Campistol, J. Eris, R. Oberbauer, P. Friend, B. Hutchinson, J. M. Morales, K. Claesson, G. Stallone, J. J. Burke, Y. Brault, J. A. Scarola, J. F. Neylan for the Rapamune Maintenance Regimen Study Group. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006.17: 581-589.

Análisis Crítico: D. Hernández Marrero.

REVISIÓN SISTEMÁTICA

- 42 • **¿El tratamiento con hemodiafiltración veno-venosa continua reduce la mortalidad por fracaso renal agudo en comparación con la hemodiálisis intermitente?**

V. Barrio Lucía, F. García López y C. Quereda Rodríguez-Navarro.

REVISIÓN METODOLÓGICA

- 49 • **El ensayo clínico: la herramienta básica de investigación con seres humanos**

J. Pascual, D. Hernández y I. de Pablo López de Avechucho,

- 60 • **Apuntes para la lectura crítica de un ensayo clínico**

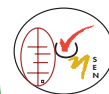
F. García López y C. Quereda Rodríguez-Navarro.

TEMAS MONOGRÁFICOS

- 67 • **Diálisis peritoneal Basada en la Evidencia. Prescripción y manejo de complicaciones**

M.^a A. Bajo, G. del Peso y R. Selgas





CONTENTS

EDITORIAL

- 1 • **Evidence-Based Nephrology group: organizational proposals**
C. Quereda, F. García López, V. Barrio, R. Alcázar and J. Pascual

STRUCTURED SUMMARIES OF NEPHROLOGY LITERATURE

- 6 • **Does the use of low molecular weight heparin increase the risk for hemorrhage in chronic renal failure patients not requiring dialysis?** Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2006; 144: 673-684.
Critical analysis: F. García López and C. Quereda Rodríguez-Navarro.
- 8 • **Does synthetic ACTH have the same efficacy as the association of alkylating agentes and steroids for the treatment of membranous glomerulonephritis?** Ponticelli C, Passerini P, Salvadori M, Manno C, Viola BF, Pasquali S, Mandolfo S, Messa P. A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotropic hormone in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 47: 233-240.
Critical analysis: A. Segarra.
- 10 • **May the increase of initial immunosupresion with Cyclosporin A reduce the number of recurrences in pediatric nephrotic syndrome?** Hoyer PF, Brodeh J. Initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children: prednisone versus prednisone plus cyclosporine A: a prospective, randomized trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1151-1157.
Critical analysis: N. Gallego Cobos and C. Quereda Rodríguez-Navarro.
- 12 • **For the same weekly duration time of hemodialysis, does the single increase of sessions frequency have a relevant clinical or biological effect?** Goldfarb-Rumyantzev AS, Leypoldt JK, Nelson N, Kutner NG, Cheung AK. A crossover study of short daily haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 166-175.
Critical analysis: J. L. Conde Olasagasti and R. Cuenca Boy.
- 14 • **What are the efficacy and safety of ACEIs therapy (benazepril) to prevent progression of K/DOQI stage 4 chronic renal failure?** Hou FF, Zhang X, Zhang GH, Xie D, Chen PY, Zhang WR, Jiang JP, Liang M, Wang GB, Liu ZR, Geng RW. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006; 354: 131-140.
Critical analysis: G. Fernández Juárez and V. Barrio Lucía.
- 16 • **Are ACEIs more effective than ARA-2 for long-term renal protection in non-diabetic proteinuric chronic nephropathy?** Shoda J, Kanno Y, Suzuki H. A five-year comparison of the renal protective effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with non-diabetic nephropathy. *Intern Med* 2006; 45: 193-198.
Critical analysis: G. Fernández Juárez, V. Barrio Lucía and A. Tato.
- 18 • **Does ramipril improve left ventricular mass in normotensive patients on hemodialysis?** Yu WC, Lin YP, Lin IF, Chuang SY, Chen CH. Effect of ramipril on left ventricular mass in normotensive hemodialysis patiens. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 478-484.
Critical analysis: R. Alcázar and F. García López.
- 20 • **Can oral paricalcitol decrease hyperparathyroidism secondary to chronic renal disease with GFR between 15-60 mL/min?** Coyne D, Acharya M, Qiu P, Abboud H, Battle D, Rosansky S, Fadem S, Levine B, Williams L, Andress DL, Sprague SM. Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 263-276.
Critical analysis: F. Rivera and F. García López.





CONTENTS

- 22 • **Does N-acetylcysteine reduce the risk for contrast media-nephropathy after coronariography?** Zagler A, Azadpour M, Mercado C, Hennekens CH. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 13 randomized trials. *Am Heart J* 2006; 151: 140-145.
Critical analysis: F. García López and C. Quereda Rodríguez-Navarro.
- 24 • **Does N-acetylcysteine (NAC) therapy prevent iodinated contrast media-associated nephropathy in primary angioplasty for acute coronary syndrome?** Marenzi G, Lauri G, Campodonico J, Marana I, Assanelli E, De MM, Grazi M, Veglia F, Fabbicocchi F, Montorsi P, Bartorelli AL. N-acetylcysteine in primary angioplasty. *New Eng J Med* 2006; 354: 2773-82.
Critical analysis: V. Barrio Lucía, G. Fernández Juárez and A. Tato.
- 26 • **Is pre- and post- hemofiltration (HF) more effective than intravenous hydration with normal saline for preventing iodinated contrast media-nephropathy in a high-risk population?** Marenzi G, Lauri G, Campodonico J, Marana I, Assanelli E, De MM, Grazi M, Veglia F, Fabbicocchi F, Montorsi P, Bartorelli AL. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med* 2006; 119: 155-162.
Critical analysis: V. Barrio Lucía and G. Fernández Juárez.
- 28 • **Is the association of tacrolimus and sirolimus as effective as the association of tacrolimus and MMF for preventing acute rejection?** Vitko S, Włodarczyk Z, Kyllonen L, Czajkowski Z, Margreiter R, Backman L, Perner F, Rigotti P, Jaques B, Abramowicz D, Kessler M, Sanchez-Plumed J, Rostaing L, Rodger RS, Donati D, Vanrenterghem Y on behalf of the TERRA Study Group. Tacrolimus combined with two different dosages of sirolimus in kidney transplantation: results of a multicenter study. *Am J Transplant* 2006; 6: 531-538.
Critical analysis: A. Fernández Rodríguez and J. Zamora.
- 30 • **Is the association of sirolimus and anti-calcineurin agent superior to association MMF?** G Ciancio, G W. Burke, JI. Gaynor, P Ruiz, D Roth, W Kupin, A Rosen y J Miller. A randomized long-term trial of tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate versus cyclosporine / sirolimus in renal transplantation: three-year analysis. *Transplantation* 2006; 81: 845-852.
Critical analysis: A. Fernández Rodríguez and J. Zamora.
- 32 • **Does hemodialysis with low-temperature dialysis fluid decrease the incidence of symptomatic hypotension?** Selby NM, McIntyre CW. A systematic review of the clinical effects of reducing dialysate fluid temperature. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1883-1898.
Critical analysis: C. Quereda Rodríguez-Navarro and J. L. Teruel Briones.
- 34 • **Is continous veno-venous hemodiafiltration (CVVHF) superior to intermittent hemodialysis (IHD) in terms of survival for acute renal failure (ARF) patients?** Vinsonneau C, Camus C, Combes A, Costa de Beauregard MA, Klouche K, Boulain T, Pallot JL, Chiche JD, Taupin P, Landais P, Dhainaut JF for the Hemodiafe Study Group. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2006; 368: 379-385.
Critical analysis: C. Quereda Rodríguez-Navarro and V. Barrio Lucía.
- 36 • **Does amlodipine or lisinopril therapy versus chlorthalidone improves cardiovascular prognosis in high-risk hypertensive patients independently of renal failure level?** Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT, Jr., Whelton PK, Barzilay J, Batuman V, Eckfeldt JH, Farber MA, Franklin S, Henriquez M, Kopyt N, Louis GT, Saklayen M, Stanford C, Wal-





CONTENTS

worth C, Ward H, Wiegmann T. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 144: 172-180.

Critical analysis: A. M. Tato and F. García López

- 38 • **May beta-2-microglobulin (beta-2-M) serum levels predict mortality in hemodialysis? Results of the HEMO study.** Cheung AK, Rocco MV, Yan G, Leypoldt JK, Levin NW, Greene T, Agodoa L, Bailey J, Beck GJ, Clark W, Levey AS, Ornt DB, Schulman G, Schwab S, Teehan B, Eknoyan G. Serum beta-2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 546-555.

Critical analysis: V. Barrio Lucía, A. Martín-Malo and M.^a A. Álvarez de Lara.

- 40 • **Can sirolimus therapy reduce the risk of cancer after renal transplant once cyclosporin A has been discontinued?** J. M. Campistol, J. Eris, R. Oberbauer, P. Friend, B. Hutchinson, J. M. Morales, K. Claesson, G. Stallone, J. J. Burke, Y. Brault, J. A. Scarola, J. F. Neylan for the Rapamune Maintenance Regimen Study Group. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006.17: 581-589.

Critical analysis: D. Hernández Marrero.

SYSTEMATIC REVIEW

- 42 • **Does continuous veno-venous hemodiafiltration therapy reduce mortality due to acute renal failure as compared to intermittent hemodialysis?** V. Barrio Lucía, F. García López and C. Quereda Rodríguez-Navarro.

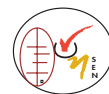
METHODOLOGICAL REVIEW

- 49 • **The clinical trial: the basic tool for research with human beings** J. Pascual, D. Hernández and I. de Pablo López de Avechucho,
- 60 • **Notes on critical appraisal of a clinical trial** F. García López and C. Quereda Rodríguez-Navarro.

MONOGRAPHIC TOPICS

- 67 • **Evidence-based peritoneal dialysis. Prescription and management of complications** M.^a A. Bajo, G. del Peso and R. Selgas





Normas e instrucciones para la publicación de artículos en SUPLEMENTOS NEFROLOGÍA BASADA EN LA EVIDENCIA



Sociedad
Española de
Nefrología

En números sucesivos de los suplementos de Nefrología basada en la evidencia, iremos incluyendo las normas editoriales para la realización de los distintos tipos de trabajos de los que nos ocupamos (resúmenes estructurados y evaluados de literatura nefrológica, respuesta estructurada a preguntas clínicas, revisiones sistemáticas, etc). Comenzamos por el producto al que concedemos más importancia estratégica del tema que nos ocupa: los resúmenes estructurados de literatura nefrológica.

INSTRUCCIONES PARA LA REALIZACIÓN DE UN RESUMEN ESTRUCTURADO DEL ANÁLISIS CRÍTICO DE UN ARTÍCULO DE DESCRIPCIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO

Se trata de realizar un análisis sistemático del mismo, analizando sus aspectos metodológicos, detectando sus debilidades y destacando su fortaleza, señalando, especialmente, a qué tipo de enfermos puede aplicarse la evidencia que se desprende del artículo.

Cualquiera sea el procedimiento de análisis que se realice, procure adaptarlo a la plantilla que incluimos abajo. Naturalmente, cada artículo tiene características diferentes y plantea distintos problemas de valoración crítica. Por tanto el revisor puede y debe adaptar esta plantilla general (diseño y extensión) a las necesidades de su artículo. Es importante recordar, no obstante, que la concisión y la claridad son las virtudes que perseguimos. Lo que hacemos es un resumen. Es decir un extracto de lo más importante de cada texto, para que sea comprendido por el lector con la menor inversión de tiempo posible y pueda obtener los datos clínicos clave, así como un resumen crítico sistematizado y motivado.

Es conveniente que, en relación con los problemas que el texto plantee, se incluyan cuantos comentarios metodológicos o clínicos considere necesarios. Estos serán mostrados en la Web mediante un recuadro seleccionado desde el texto y en la revista como notas a pie de página.

Si en el transcurso de sus lecturas encuentra artículos que le parece relevante que sean evaluados y discutidos, póngase en contacto con los editores, le confirmaremos que el trabajo no está siendo ya revisado y, si desea realizarlo usted mismo (le animamos a ello), obtendrá cuanta ayuda necesite de nuestra parte.

Estas instrucciones, junto a herramientas para el cálculo de variables, niveles de evidencia, material docente, etc., se encuentran en las secciones herramientas y material docente de nuestra hoja web: www.senefrobe.org

PLANTILLA PARA RESUMEN ESTRUCTURADO DE UN ENSAYO CLÍNICO

Ver comentarios abajo, siguiendo numeración.

(1) Resumir la hipótesis del trabajo con una pregunta	
(2) Título del trabajo analizado	
(3) Análisis crítico :	
Tipo de Diseño y Seguimiento (4)	
Asignación (5)	
Enmascaramiento (6)	
Ámbito (7)	
Pacientes: (8)	
Intervención(es) (9)	
Variables de resultado (10)	
Tamaño muestral (11)	
Promoción (12)	

Resultados principales

Análisis basal de los grupos (13)	
-----------------------------------	--



Variable Principal	Grupo I (n=)	Grupo II (n=)
Variable Principal 1 (14) RAR (%) (IC 95%) RRR (%) (IC 95%) NNT (IC 95%)		
Variable Principal 2 (14) RAR (%) (IC 95%) RRR (%) (IC 95%) NNT (IC 95%) etc		
Variables Secundarias (15)		
Efectos Secundarios (16)		

Conclusiones de los autores (17)

Resumir la conclusión de los autores en no más de 70 palabras

Comentarios (fecha:)

18) (No utilizar más de 500 palabras, analizando críticamente la metodología, las consecuencias clínicas del estudio y la evidencia conceptual que aporta. No es necesario, pero el texto puede apoyarse con alguna cita (máximo 3)

Conclusiones de los revisores

(19) Resumir la opinión del revisor o revisores, en no más de 70 palabras

Clasificación

Palabras Clave (20)
 NIVEL DE EVIDENCIA : GRADO de RECOMENDACIÓN

(Levels of Evidence CEBM.- Universidad de Oxford : http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

NOTAS A LA PLANTILLA PARA RESUMEN ESTRUCTURADO DE UN ENSAYO CLÍNICO

El RESUMEN ESTRUCTURADO consta de dos partes:

1. La **FICHA TÉCNICA DEL ARTÍCULO**, que se recoge en la página 3, y
2. Las **OPINIONES DE LOS REVISORES**, que se recogen en la página 4, junto a una clasificación del artículo por palabras clave y nivel de evidencia.

El criterio es indicar lo fundamental en pocas palabras para que el lector tenga un acceso fácil a la ficha y a los comentarios. Redactar en formato de letra Arial 11.

La longitud de cada apartado queda a criterio del evaluador, pero debe procurarse que la ficha completa (incluyendo la conclusión de los autores) no ocupe más de un folio, reservando otro para el comentario de los evaluadores, sus conclusiones y la clasificación del artículo.

A continuación comentamos sucesivamente los epígrafes, contenidos en la "Plantilla" :

- (1) **PREGUNTA:** Convertir la hipótesis del artículo en una pregunta de interés clínico que la defina (ver en el ejemplo).
- (2) **TÍTULO DEL ARTÍCULO.** Escribir en color azul oscuro, siguiendo el siguiente orden: Título, autores (a partir de 3 añadir y cols), revista (año; volumen: primera-última página)
- (3) **NOMBRES de los AUTORES del ANÁLISIS CRÍTICO:** Inicial del nombre y apellido(s) que quieran que aparezcan como firma. A continuación indicar los centros de trabajo, relacionando los mismos con los apellidos por medio de numeración en formato de letra "superíndice"
- (4) **TIPO DE DISEÑO Y SEGUIMIENTO:** Incluir las características básicas que definen el diseño del estudio (p.e. prospectivo, controlado con placebo), asignación (p.e. aleatorizado), enmascaramiento (p.e. triple ciego) y si es unicéntrico o multicéntrico.



En cuanto al seguimiento, incluir el tiempo (días, meses, años) y si este fue suspendido antes del plazo previsto y, en ese caso, explicar la razón.

(5) **ASIGNACIÓN:** Señalar si la asignación es aleatoria o no, si es enmascarada y las características del enmascaramiento.

(6) **ENMASCARAMIENTO:** Señalar si, además de la asignación, el seguimiento ha sido enmascarado para el enfermo (simple ciego), el enfermo y el clínico (doble ciego) y, también, el que efectúa el análisis estadístico (triple ciego).

(7) **ÁMBITO:** Descripción somera del lugar donde se llevó a cabo el estudio. Es importante para ayudar al lector a conocer el grado de aplicabilidad de los resultados.

(8) **PACIENTES:** Señalar en el protocolo los criterios relevantes de inclusión y exclusión de los pacientes y el número de ellos en cada grupo.

(9) **INTERVENCIÓN:** Descripción de las características esenciales de las distintas intervenciones en cada grupo de estudio, con el método y duración de su administración. Indicar si el análisis realizado lo ha sido por intención de tratar.

(10) **VARIABLES de RESULTADO:** Indicar la o las variables de resultado principal. Si el artículo no señala una variable de resultado principal definida previamente, se debería indicar expresamente. Indicar también las variables de resultado secundarias que se consideren de interés.

(11) **TAMAÑO MUESTRAL:** Señalar si se ha realizado una evaluación del tamaño muestral necesario para probar la hipótesis planteada y cuáles son estas estimaciones.

(12) **PROMOCIÓN o PATROCINIO:** La promoción de un EC por la industria interesada en su comercialización no tiene por qué influir en la calidad del estudio. Pero es un dato que debe ser conocido por el lector. Señalar el promotor del artículo, si consta, indicando si los autores hacen declaración de intereses.

RESULTADOS: El capítulo de resultados es el más difícil de estructurar de forma uniforme.

El evaluador debe realizarlo de forma que consten, expresados en forma clara, los resultados fundamentales. Naturalmente, dada la heterogeneidad de los artículos y sus presentaciones muchas veces no será posible seguir las normas generales que indicamos, por lo que cada revisor realizará esto de la forma que considere expresa mejor los principales resultados.

(13) **ANÁLISIS BASAL de los GRUPOS:** Indicar si hay diferencias entre los grupos antes de iniciar el estudio, en particular, diferencias clínicas que puedan tener alguna significación. Señalar expresamente aquellos datos que puedan ser de interés para comprender las características del grupo concreto. p.e. creatinina en plasma basal: Grupo I: 2,5; Grupo II: 2,8 mg/dl (de esta forma sabemos claramente que el grupo en estudio estaba constituido por enfermos con insuficiencia renal avanzada).

(14) **RESULTADOS en la VARIABLE (s) PRINCIPAL(es):** Si las variables son dicotómicas, figurará en el texto del artículo (o tablas o figuras), el número de enfermos que han padecido el evento en cada uno de los grupos y los casos perdidos. Esto es importante para tratar de calcular a partir de estos datos, si no figuran expresamente en el trabajo, los índices terapéuticos: la reducción absoluta de riesgo, la reducción relativa del riesgo y el número necesario para tratar, con sus respectivos intervalos de confianza). Para los cálculos puede utilizarse la calculadora en Excel disponible en la sección de herramientas de www.senefrobe.org.

(15) **RESULTADOS en la VARIABLES SECUNDARIA:** Señalar en forma clara y esquemática los principales resultados en las variables secundarias.

(16) **EFFECTOS SECUNDARIOS:** Señalar en forma clara y esquemática los principales efectos secundarios que presentan los grupos en estudio.

(17) **CONCLUSIONES de los AUTORES:** Resumir en una pequeña frase las conclusiones de los autores (no más de 70 palabras).

(18) **COMENTARIOS:** Realizar un breve y claro comentario crítico del artículo, analizando críticamente la metodología, las consecuencias clínicas del estudio y la evidencia conceptual que aporta. No es necesario, pero el texto puede apoyarse con alguna cita (máximo 3) (No utilizar más de 500 palabras).

(19) **CONCLUSIONES de los REVISORES:** Resumir en una pequeña frase las conclusiones de los revisores, que, naturalmente, puede no coincidir con la de los autores (no más de 70 palabras).

(19) **CLASIFICACION.** Clasificar el artículo por los siguientes criterios:

a) subespecialidad. Clasificar el artículo en alguna de las subespecialidades marcadas o indicar otra.

b) Tema: indicar el tema fundamental y el mayor número de palabras clave (p.e. tratamiento; Nefropatía IgA, Membranas Hemodíalisis, Infección Peritoneal CAPD, Progresión IRC, Tratamiento FRA, Hemodiafiltración, etc). Esto facilitará la búsqueda del artículo con el buscador de la WEB.

c) Nivel de evidencia y grado de recomendación. De acuerdo con los criterios del Centro para la Medicina Basada en la Evidencia de la Universidad de Oxford. Ver:

(Levels of Evidence CEBM http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp) o en la hoja WEB de NEFROLOGÍA Basada en la Evidencia.)



NORMAS

SÓLO SE ACEPTAN ESCRITOS
PARA NEFROLOGÍA A TRAVÉS
DE INTERNET



Sociedad
Española de
Nefrología

NEFROLOGIA es la publicación oficial de la **Sociedad Española de Nefrología**. Publica al año 6 números ordinarios y una serie de monográficos sobre temas de actualidad, siempre a juicio del Comité de Redacción. Uno de estos monográficos estará dedicado a publicar los resúmenes enviados al Congreso anual de la **SEN**.

CONTENIDOS

La revista **NEFROLOGIA** publicará de manera habitual los siguientes contenidos:

- Editoriales
- Comentarios editoriales
- Formación continuada/Revisiones
- Registros/Estadísticas
- Foros
- Originales
- Casos Clínicos
- Cartas al Editor
- Resúmenes de Congresos
- Recensiones bibliográficas
- **Cualquier otro formato** que a juicio del Comité de Redacción resulte de interés para los lectores de **NEFROLOGIA**

El envío de un trabajo a la revista implica que es original, no ha sido publicado, excepto en forma de resumen, y enviado únicamente a **NEFROLOGIA**. También que, de ser aceptado, queda en propiedad de la revista y, por tanto, su publicación total o parcial deberá ser autorizada por el Director de la misma. Antes de ser publicado cualquier trabajo deberá ser informado positivamente por al menos dos expertos en el asunto tratado. El Comité de Redacción se reserva el derecho de introducir modificaciones de estilo y/o acortar los textos que lo precisen, comprometiéndose a respetar el contenido del original.

MANUSCRITOS ENVIADOS A LA REVISTA

Trabajos originales:

- a) Texto redactado **en español** (castellano), con un resumen en el mismo idioma y otro mas amplio (hasta 400 palabras) en inglés encabezado por la traducción del título en este idioma. **Para los autores no hispano-parlantes** cabe la posibilidad de enviarlo en inglés con un resumen amplio (no más de 400 palabras) en español. No se admitirán trabajos en ningún otro idioma. **En ningún caso, el texto deberá tener una extensión superior a 5.000 palabras.**
- b) La presentación del trabajo se hará de la forma siguiente:

1. **Título completo** del trabajo y un **título corto** para encabezar la pagina (no más de 50 letras, incluidos espacios).
2. **Inicial y primer apellido de los autores.** Solo en el caso de que el primer apellido sea muy frecuente se utilizara también el segundo.
3. **Servicio y centro donde se ha realizado el trabajo.** En el caso de ser varios los servicios, identificar los autores pertenecientes a cada uno con asteriscos.
4. **Persona (nombre completo) y señas a quien debe ser enviada la correspondencia, con su dirección de Correo Electrónico.** Estas señas serán las que figuraran al pie de la primera página del trabajo impreso, en caso de publicación.
5. **Declaración de los autores**

Los autores firmantes, al enviar un trabajo a **NEFROLOGIA** asumen la siguiente declaración:

- 1) Haber participado en el diseño, realización o análisis e interpretación de los resultados del trabajo
- 2) Haber participado en la redacción del mismo o en la revisión de su contenido intelectual.
- 3) Aprobar la forma final del trabajo que se adjunta a esta declaración.
- 4) Aprobar su envío para publicación en **NEFROLOGIA**.
- 5) Que las fuentes de financiación están expresamente declaradas en el trabajo (sobre todo aquellas que pudieran plantear un conflicto de intereses).
- 6) Que las personas que se citan en los agradecimientos han dado su aprobación para ello.
- 7) Que el artículo no ha sido publicado en ninguna otra revista ni enviado para publicación simultáneamente.
- 8) Que se cede a **NEFROLOGIA** la propiedad intelectual del trabajo, así como el derecho a permitir la reproducción de datos o ilustraciones en otras publicaciones.
- 9) Se entiende que cada uno de los firmantes se responsabiliza del contenido del texto.



NORMAS

6. Hoja de Resúmenes

Resumen español: Hasta **300 palabras**. Deberá ser comprensible por sí mismo, sin ninguna referencia al texto, citas bibliográficas ni abreviaturas. Al final del resumen se añadirá hasta un máximo de **seis palabras clave**.

Resumen en inglés con título completo; deberá ser mas explicativo, no más de **400 palabras**; podrá hacer referencia a tablas o figuras. **Incluirá hasta un máximo de seis palabras clave en inglés.**

7. Texto

Constará de los siguientes apartados:

- 1) **Introducción.**
- 2) **Material y métodos.**
- 3) **Resultados.**
- 4) **Discusión.**
- 5) **Bibliografía.** Se utilizarán las normas del estilo **Vancouver**.
- 6) **Pies de figuras:** Vendrán en página independiente, según el orden en que son mencionadas en el texto. Serán breves y muy precisos, ordenando al final por orden alfabético las abreviaturas empleadas con su correspondiente definición.
- 7) **Tablas:** Se enumeraran por cifras romanas, según el orden de aparición del texto. Llevarán un título informativo en la parte superior y las abreviaturas empleadas con su correspondiente definición en la inferior. Ambas como parte integrante de la tabla.
- 8) **Figuras: En formato Power Point o JPEG.** No más de 5 salvo en situaciones excepcionales aprobadas por el Comité de Redacción.

CASOS CLÍNICOS

Las mismas normas que para los originales en cuanto a hoja frontal, resúmenes, introducción, exposición del caso y bibliografía. Tendrán una **extensión máxima de 1.500 palabras con un máximo de 3 tablas o figuras.**

CARTAS AL EDITOR

Extensión máxima de 500 palabras y no más de una tabla o figura. El número de firmantes no será mayor de cuatro.

EDITORIALES

No tendrán más de **2.500 palabras**. Habitualmente no Llevarán tablas ni figuras. Sera potestad del Comité de Redacción valorar su publicación o no de acuerdo a la línea editorial de NEFROLOGIA.

COMENTARIOS EDITORIALES

No más de **1.000 palabras**. Se harán a petición del Comité de Redacción.

FORMACION CONTINUADA/REVISIONES

No más de 6.000 palabras. Elaboradas por encargo del Director de NEFROLOGIA, o bien a iniciativa de los autores. En este caso será potestad del Comité de Redacción valorar su publicación o no de acuerdo a la línea editorial de NEFROLOGIA.

Nefrología no admite escritos recibidos vía correo postal ordinario. El método de envío es exclusivamente por Internet en www.revistanefrologia.com.

Se enviarán pruebas de imprenta al primer autor si no hubiera indicación sobre a quién debe remitirse la correspondencia. Solo se admitirán correcciones de errores tipográficos. Las galeras corregidas deberán ser devueltas a la dirección que se indique en un plazo máximo de dos días después de recibidas. De no recibirse en el plazo fijado se considerarán aceptadas.

NÚMEROS MONOGRAFICOS

Se elaboraran siempre **tras la oportuna valoración del Editor de NEFROLOGIA, quien determinará su extensión, características y fuentes de financiación.** Habitualmente versarán sobre un único tema específico de interés en el campo de la especialidad. La preparación del número monográfico será efectuada por **uno o varios editores especiales** en quien delegará el Director de la Revista y que serán los responsables de todo el proceso.

PROCEDIMIENTO DE ENVÍO POR VÍA ELECTRÓNICA

➤➤➤ Ver página siguiente



MANUAL DE ACCESO AL ENVÍO DE ARTÍCULOS PARA SU PUBLICACIÓN EN LA REVISTA NEFROLOGÍA.

Por medio de esta aplicación podrá consultar todos los contenidos publicados y realizar el envío de sus trabajos para su publicación en Revista Nefrología, Publicación Oficial de la Sociedad Española de Nefrología.

Revista Nefrología está disponible en www.revistanefrologia.com. Al entrar puede consultar los contenidos del próximo número, el último número publicado o bien consultar el historial ordenado por Años/Números. Así mismo puede realizar búsquedas para localizar artículos concretos.

Los artículos están disponibles en formato PDF para leer y visualizar de manera idéntica a su publicación los artículos y en formato Html que le permite visualizar el artículo desde cualquier navegador sin necesidad de tener instalado un lector de archivos PDF.

Dispone de un buscador simple, pero potente, que buscará la/s palabra/s que usted introduzca en todas las partes de un artículo, incluido en cuerpo. Se ofrece asimismo un buscador más completo y con mayores opciones de búsqueda y ordenación, en el cual podrá afinar sus búsquedas si conoce datos concretos. Todas estas opciones, disponibles en el menú principal situado a la izquierda de la página web, le permitirán consultar los amplios contenidos de Revista Nefrología.

ENVÍO DE ORIGINALES

Para realizar el envío de un original para su publicación en Revista Nefrología debe estar registrado en la página Web previamente. Si es un nuevo usuario puede registrarse en la sección "Nuevo usuario". Rellene sus datos y acepte. Recibirá un mail confirmándole su registro en el buzón de correo que nos ha especificado.

Al validarse con el mail y contraseña accederá a su zona privada. En esta parte de la Web usted puede ver sus originales, revisiones (en caso de que sea revisor), sus datos, etc... las secciones son las siguientes:

Mis revisiones: Esta sección solo está disponible para usuarios calificados como revisores. Un revisor puede realizar dos acciones en esta sección con un original que le hayan asignado:

- **Aceptar tarea:** Indica al Comité Editorial (en adelante editor) que acepta la tarea de revisar el artículo o bien que la rechaza por algún motivo. Esto facilita al editor la asignación de un nuevo revisor para el artículo y acelerar los trámites para la publicación de un original. Esta opción también puede realizarse directamente en el mail que se le envía al revisor al asignarle un original.
- **Valorar:** Con esta opción el revisor valora el original y realiza un comentario sobre su valoración que será de utilidad para el editor a la hora de tomar una decisión.

La lista de originales asignados pueden filtrarse, para su mejor gestión por la tarea (si ha sido aceptada, rechazada o las que tiene pendientes), el estado o las valoraciones.

Mis artículos: En esta sección están los artículos que tiene el usuario en el sistema. Un artículo puede estar en el sistema pero no haber sido enviado a valorar. Esto permite al usuario redactar un artículo online y en varias sesiones. El autor podrá ver exactamente como los revisores y el editor visualizarán el documento. Una vez terminada la redacción de un original puede ser enviado a valorar con un solo “click”.

Las operaciones que se pueden realizar en esta sección son las siguientes:

- **Nuevo:** permite crear artículos. Debe rellenar las secciones solicitadas. Como comprobará existe un editor de textos que le permitirá redactar su documento. En el caso (más común) en que ya lo tenga redactado puede realizar la acción de copiar/pegar sobre el editor de textos si se ha realizado el documento con Microsoft Word.
¡Atención! En el caso que use copiar/pegar debe usar el botón “Pegar desde Word”. Esto mantendrá el formato original del documento y pintará las tablas y otros caracteres no Standard. Cuando tenga todo redactado puede optar por guardar el documento o guardarlo y enviarlo a valoración.
- **Editar:** puede editar un artículo guardado con anterioridad. Los artículos enviados a valorar no es posible su edición.
- **Borrar:** Siempre que un artículo no haya sido enviado a valorar.
- **Corregir:** Corrige un artículo que ha sido valorado por el editor como “Corregir”. El artículo será aceptado para publicación tras realizar algunas modificaciones. Al marcar un artículo calificado como “Corregir” y pulsar esta opción visualizará los motivos de rechazo que le indica el editor. Pulsando sobre el botón “Corregir” que se encuentra en esa página el sistema generará un nuevo artículo con todos los datos del anterior, adjuntará tablas, pegará el cuerpo del texto, etc...(de esta forma no tendrá que volver a redactarlo) y podrá realizar las correcciones oportunas para que sea aceptado.
- **Ver:** Visualiza un documento.
- **Enviar a revisión:** Envía un documento para valoración por el Comité Editorial.

Mis versiones: Solo podrá acceder a esta sección si el documento seleccionado tiene versiones. Un mismo artículo puede tener varias versiones. Cada vez que modifique un original y guarde se guardará una nueva versión, pudiendo volver a una anterior en caso de que lo necesite. Cuando un artículo es enviado a revisión se envía la última versión disponible. Las versiones se pueden visualizar, editar o borrar.

Datos del usuario: En esta sección podrá modificar los datos personales que facilita a Revista Nefrología.

Comentarios al editor: Una manera rápida de contactar con el editor para solventar alguna duda o realizar sugerencias.

Para cualquier problema, duda o sugerencia puede contactar con el personal de apoyo en info@revistanefrologia.com y se pondrán en contacto con usted lo antes posible.

EDITORIAL

Grupo Nefrología Basada en la Evidencia: propuestas organizativas

C. Quereda, F. García López, V. Barrio, R. Alcázar y J. Pascual

Grupo de Nefrología Basada en la Evidencia de la Sociedad Española de Nefrología

En editoriales previas se discutieron las bases conceptuales que respaldan la formación del grupo de Nefrología Basada en la Evidencia¹, se presentaron los objetivos que perseguimos y las herramientas diseñadas para su consecución, realizándose una invitación a participar a nefrólogos españoles e iberoamericanos². Tuvimos, también, ocasión de difundir estas ideas en el Simposium sobre Nefrología Basada en la Evidencia y en la reunión organizativa del grupo que se desarrollaron en el Congreso Iberoamericano de Nefrología celebrado en Madrid en los que acordamos las principales ideas que ahora comentamos³.

Comentábamos que nuestro objetivo central era facilitar el desarrollo del análisis crítico de la literatura clínica nefrológica, como base de los procesos de toma de decisión médica, contribuyendo a objetivar y sintetizar un cuerpo de evidencias clínicas sobre temas de nuestra especialidad. Por tanto, lo que pretendemos es facilitar el proceso de formación y actualización continua del conocimiento clínico y realizarlo con el máximo rigor y con el menor número de intermediarios. Creemos que para que este proceso de análisis sea útil, debe realizarse desde la clínica. Es decir, debe realizarse por nefrólogos y para nefrólogos conocedores de la realidad de los temas que se estudian. Naturalmente, eso conlleva una exigencia de rigor en el análisis metodológico, pero al mismo tiempo queremos desmitificar que esto constituya una ciencia aparte necesitada de especialistas.

Todos nosotros debemos —y de hecho, la mayoría podemos— estar en condiciones de analizar un artículo clínico sobre los temas de interés de nuestra especialidad. El hábito de enjuiciar críticamente la literatura clínica que necesitamos hará que el proceso sea cada vez más automático y sencillo (desde

luego, conseguir este hábito y aumentar nuestras habilidades para realizarlo constituye el objetivo específico de la formación continuada). Naturalmente, en aspectos puntuales y en temas en los que se utilicen diseños y metodologías de análisis poco frecuentes, necesitaremos la colaboración de otros especialistas (epidemiólogos, bioestadísticos, etc) y, por tanto, utilizaremos muy frecuentemente su ayuda.

En consecuencia, el producto que se genere desde el grupo de nefrología basada en la evidencia (básicamente resúmenes estructurados y evaluados de originales clínicos de literatura nefrológica, revisiones clínicas y respuestas estructuradas a preguntas clínicas) debe realizarse desde y por la Sociedad de Nefrología, por distintos miembros de la misma en un proceso natural que trate de atender a sus propios intereses clínicos. Es decir, organización transversal. No un grupo de entendidos en metodología. El núcleo organizativo debe ser el núcleo de interés clínico.

Por eso proponemos que el grupo de Nefrología Basada en la Evidencia se organice por áreas temáticas: hemodiálisis, diálisis peritoneal, trasplante renal, nefrología clínica, nefropatía diabética, hipertensión arterial y riesgo cardiovascular, nefropediatría, etc. Desde aquí solicitamos a todos los grupos de trabajo de la Sociedad Española de Nefrología que se organicen para colaborar habitualmente con nosotros en el análisis de toda la literatura con relevancia clínica que aparezca en relación a sus temas de trabajo, para realizar revisiones sistemáticas, responder a preguntas, etc. Sin duda, sería la fórmula más eficiente para disponer de colecciones de instrumentos de síntesis de la literatura (resúmenes estructurados, revisiones sistemáticas, etc) y de consejos clínicos basados en la evidencia en las distintas áreas de la especialidad. De hecho, ya son muchos los miembros activos de estos grupos que han co-

menzado a trabajar con nosotros o han manifestado su voluntad de hacerlo. Varios editores, organizados por áreas, se encargaran de promover y organizar el material que luego difundiremos desde nuestro sitio web⁴) y en publicaciones periódicas.

Quizá el problema más difícil de salvar para llevar adelante nuestros objetivos es el que se deriva de la dispersión física del grupo, tanto desde el punto de vista geográfico, como de diferentes intereses profesionales e intelectuales. Afortunadamente, las nuevas tecnologías nos acercan y pueden conseguir cercanía, coordinación, intercambio de opiniones y confrontación de ideas.

Por eso, el sitio Web⁴ ha constituido siempre el núcleo estratégico sobre el que pivota nuestro proyecto y el primero en el que nos esforzamos en desarrollar. Este se concibe no solo como el lugar donde se situarán nuestras colecciones de síntesis de la evidencia (resúmenes estructurados, revisiones, CATs, etc.), que nos permitirán localizarlas (utilizando buscadores), y donde encontraremos recursos docentes, herramientas, otros sitio de interés, sino, fundamentalmente, un lugar de encuentro donde comentaremos el material que ha sido realizado por nosotros, discutiendo sus distintos aspectos y desde diferentes puntos de vista. Todas vuestras aportaciones contribuirán a la versión final del mismo y quedarán reflejados tanto en las secciones correspondientes de la Web, como de las publicaciones que realizaremos periódicamente. Esto, sin duda, enriquecerá enormemente los productos finales, y el proceso en sí mismo tendrá un valor formativo que queremos amable, divertido y eficaz.

Finalmente, organizaremos periódicamente reuniones virtuales abiertas, mediante una lista de distribución y un sistema de "blog", que nos permitan hablar todos con todos y llegar acuerdos por muy lejos que estemos ubicados físicamente.

Esta iniciativa merecerá la pena si en ella se involucran los clínicos, pero no solo como consumidores, sino como autores, como protagonistas. Ellos buscan y deciden lo más adecuado de lo que ofrece la literatura para atender a sus pacientes (la evidencia) y realizan un proceso de autoformación siguiendo los conceptos más modernos de lo que se entiende como formación continuada.

REFERENCIAS

1. C Quereda; J Pascual; F García-López; R Alcázar; P Aljama; JJ Amenábar; M Arias; V Barrio; A Fernández-Rodríguez; G Fernández Juárez, M Fernández-Lucas; N Gallego, D Hernández; C Gómez-Alamillo; F Maduell; A Martínez Castela; R Marcén; R Matesanz; AGL Martín de Francisco; L Orte; F Liaño; J Luño; J Ortuño; R Pérez García; M Praga ; R Saracho ; R Selgas; M Rivera; JC Rodríguez Pérez; JL Teruel; A Tato; A Torres; F Valdés. Nefrología Basada en Investigación Clínica : Bases conceptuales para la constitución de un grupo de trabajo en Nefrología Basada en la Evidencia de la Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología* 2006; 26: 7-16C.
2. C Quereda, J Pascual, F García-López y Roberto Alcazar, por el grupo de nefrología basada en la evidencia de la sociedad española de nefrología. Sitio Web y Publicaciones del Grupo de Nefrología Basada en la Evidencia de la Sociedad Española de Nefrología : invitación a participar. *Nefrología* 2006; 26: 3-4.
3. Simposium sobre Nefrología Basada en la Evidencia. V Congreso Iberoamericano de Nefrología y XXXVI Congreso de la Sociedad Española de Nefrología. Madrid 18 a 21 de Octubre de 2006.
4. www.senefrobe.org



EL SITIO WEB DE NEFROLOGÍA BASADA EN LA EVIDENCIA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA (www.senefrobe.org)

- El Grupo de Nefrología Basada en la Evidencia de la SEN mantiene activo un sitio web de Nefrología Basada en la Evidencia (www.senefrobe.org).
- Sus objetivos son facilitar análisis crítico de literatura nefrológica, respuestas estructuradas a preguntas clínicas, revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica.
- Todo ello en procesos interactivos en los que todos participemos y facilitemos información y opinión crítica.
- Los contenidos de este sitio serán construidos por todos nosotros. Esperamos tu participación.
- Los interesados en colaborar con el grupo de Nefrología Basada en la Evidencia de la SEN, poneros en contacto con el Coordinador del Grupo (cquereda.hrc@salud.madrid.org), enviando vuestro correo electrónico y teléfonos de contacto, lugar de trabajo y aspectos de la especialidad a los que os dedicais preferentemente.



RESÚMENES ESTRUCTURADOS, EVALUADOS Y COMENTADOS DE LITERATURA NEFROLÓGICA: CONCEPTO Y OBJETIVOS

Los RESÚMENES ESTRUCTURADOS son resúmenes de artículos originales publicados en la literatura médica nefrológica, evaluados siguiendo criterios de lectura crítica de MBE, y que son estructurados para darles un formato sencillo y útil para su interpretación por el clínico y que, a su vez, sea homogéneo y permita la comparación de varios trabajos del mismo tema. Finalmente –en base a este proceso– los trabajos son comentados por los revisores, desde el punto de vista clínico y metodológico.

El objetivo principal de la publicación de estos resúmenes es facilitar al nefrólogo información acerca de novedades científicas en los distintos campos de la especialidad mediante la selección de artículos con relevancia para la práctica clínica. Como hemos comentado, esta información ha sido previamente ponderada, para que el lector pueda entender fácilmente las fortalezas y debilidades del trabajo y, por tanto, tener una opinión de este, con independencia de las opiniones personales de los revisores.

Por otra parte, desde esta Sección, queremos colaborar en el desarrollo del espíritu analítico y crítico que existe en nuestra Sociedad, facilitando apoyo metodológico y el aprendizaje de técnicas de lectura crítica. Por eso, los temas irán acompañados de comentarios metodológicos y clínicos.

El proceso para la elaboración de los resúmenes, sigue los siguientes pasos :

1. Detección de los artículos que se publican sobre causas, evolución, diagnóstico, prevención, tratamiento, calidad de vida o análisis económico en el campo de la nefrología, mediante unos criterios preestablecidos.

2. Los artículos seleccionados se situarán en la Web de Nefrología Basada en la Evidencia, (www.senefrobe.org) indicando el nombre de los revisores encargados de su revisión.

3. Realización de resúmenes estructurados que describan la pregunta que sustenta la hipótesis del trabajo y, siguiendo criterios de análisis sistemático de lectura crítica, sus objetivos, métodos, resultados y conclusiones.

4. Comentario de estos artículos por los revisores, valorando su importancia clínica y rigor metodológico para sustentar los resultados y conclusiones.

5. Antes de su recogida final en papel impreso, serán sometidos a un periodo de discusión abierto a todos los interesados en el sitio Web del Grupo de Nefrología Basada en la Evidencia de la Sociedad Española de Nefrología (www.senefrobe.org).

6. Finalmente, la colección de resúmenes quedará recogida en la Red y clasificada por temas que serán publicados, periódicamente, en números de Nefrología Basada en la Evidencia, de la Revista NEFROLOGÍA.

CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DE ARTÍCULOS PARA RESUMIR:

1. GENERALES: Artículos publicados en inglés o en español en alguna de las revistas seleccionadas a condición de que aborden materias importantes para la práctica clínica en nefrología.

2. PREVENCIÓN O TRATAMIENTO, MEJORA DE LA CALIDAD: Reparto aleatorio de los participantes a las intervenciones. Variables de resultado o desenlace de importancia clínica conocida o probable.

3. DIAGNÓSTICO: Inclusión de un espectro amplio de participantes, de modo que algunos, pero no todos, tienen el trastorno o alteración objeto del estudio. Los participantes reciben la prueba diagnóstica en estudio y la prueba diagnóstica definitiva, definidas ambas con claridad.

4. PRONÓSTICO: Se estudia una cohorte de sujetos desde el inicio de presentar el trastorno o alteración definida, y sin haber presentado el desenlace o resultado objeto del estudio.

5. CAUSALIDAD: Observaciones acerca de la relación entre exposición y desenlaces clínicos.

6. ECONOMÍA DE LOS PROGRAMAS O INTERVENCIÓNES DE ASISTENCIA SANITARIA: La pregunta económica debe comparar distintas alternativas de acción en pacientes reales o hipotéticos. Las distintas alternativas que se comparan deben compararse tanto por los desenlaces o resultados clínicos que producen (efectividad) como por los recursos que consumen (coste).

7. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA. Guías desarrolladas por el análisis crítico y jerarquización de datos de investigación clínica publicados y que se ocupen del tratamiento, diagnóstico, pronóstico o etiología.

8. REVISIONES SISTEMÁTICAS: Definición clara de la pregunta clínica que se estudia, con descripción de la estrategia de búsqueda de la evidencia científica, de las fuentes de búsqueda y de los criterios de inclusión y exclusión de los trabajos analizados.

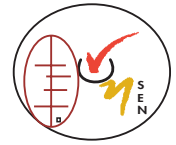
QUEREMOS QUE ESTA INICIATIVA SEA DE TODA LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA.

Los interesados en formar parte de los grupos de trabajo que participaran en la selección, análisis, crítica y difusión de trabajos publicados en alguna de las subespecialidades nefrológicas, escribidnos⁽¹⁾ indicando nombre, servicio o unidad de trabajo y área principal de interés (nefrología clínica hemodiálisis, CAPD, trasplante renal, fracaso renal agudo, hipertensión, nefropediatría, etc).

Correspondencia:

(1) Carlos Quereda: cquereda.hrc@salud.madrid.org • Fernando García López: fjarcia@medynet.com

¿El uso de heparina de bajo peso molecular aumenta el riesgo de hemorragia en pacientes con insuficiencia renal crónica que no requieren diálisis?



W. Lim, F. Dentali, J. W. Wikelboom, M. A. Crowter

Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2006; 144: 673-684

Análisis crítico: F. García López¹ / C. Quereda²

¹Unidad de Epidemiología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. ²Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Contexto: Ante el riesgo de sangrado debido a su excreción renal, se recomienda que la heparina de bajo peso molecular se administre a dosis reducida o con ajuste de los niveles de laboratorio en la insuficiencia renal, pero esta recomendación está poco fundada.

Objetivo: Comparar los niveles de anti-Xa heparina y el riesgo de hemorragia en pacientes tratados con heparina de bajo peso molecular según tengan un aclaramiento de creatinina (Ccr) inferior o superior a 30 ml/min.

Fuentes de datos: Estudios publicados y no publicados de heparina de bajo peso molecular en pacientes no dependientes de diálisis con insuficiencia renal, mediante búsquedas electrónicas de artículos en cualquier idioma en MEDLINE, EMBASE y la Biblioteca Cochrane, búsqueda manual en las referencias de los artículos recuperados y contacto con expertos.

Selección de estudios: Los estudios debían incluir al menos 10 pacientes con diversos grados de insuficiencia renal, con Ccr inferior a 30 ml/min inclusive, que habían recibido al menos una dosis de una heparina comercial de bajo peso molecular y como variables de resultados debían describir o niveles anti-Xa o hemorragia mayor. Se excluyeron los casos con administración intravenosa o con más de una dosis o preparado comercial.

Extracción de datos: Dos evaluadores no enmascarados extrajeron los datos por duplicado y los desacuerdos se resolvieron tras discusión. En caso de duda, se pidió información a los autores de los artículos originales. El Ccr se estimó casi siempre mediante las fórmulas de Cockcroft-Gault o MDRD, se tomó la determinación pico del anti-Xa y como hemorragia mayor se aceptaron los criterios de los artículos originales.

Evaluación de la calidad: Sigüentes criterios: método de reclutamiento de pacientes (se consideró mejor un reclutamiento consecutivo); duración y extensión del seguimiento de hemorragia mayor; método de verificación de las variables de resultado (mejor si había definiciones establecidas de antemano para evaluar las hemorragias de modo objetivo y reproducible).

Promoción: Este estudio no recibió apoyo financiero.

SÍNTESIS DE DATOS

Se incluyeron 18 estudios: dos eran subgrupos de ensayos controlados aleatorizados, 12 eran estudios de cohorte prospectivos y 4 eran estudios de cohorte retrospectivos. Quince estudios emplearon enoxaparina, 2 tinzaparina y uno dalteparina. Diez emplearon dosis terapéuticas, cuatro dosis ajustadas empíricamente, tres profilácticas y uno dosis tanto terapéuticas como profilácticas. Doce estudios reclutaron pacientes consecutivamente; la duración media del seguimiento fue de 5-45 días, siempre durante la estancia hospitalaria; en diez estudios se definió a priori la hemorragia mayor.

Medidas de Anti-Xa: Con dosis terapéuticas de enoxaparina -4 estudios- (1 mg/kg/12 h) los niveles de anti-Xa a las 4 horas tras un mínimo de 3 dosis fueron superiores en el grupo con Ccr≤30 ml/min (rango 1,27 a 1,58 UI/ml) que en el grupo con Ccr>30 ml/min (0,91 a 1,06 UI/ml). No así con dosis ajustadas a los niveles de anti-Xa (3 estudios). No hubo datos para evaluar la relación entre niveles de anti-Xa y la función renal con dosis profilácticas de enoxaparina o terapéuticas de tinzaparina y dalteparina.

Hemorragia mayor: En los 12 estudios que describieron episodios de hemorragia mayor, 10 con enoxaparina y 2 con tinzaparina, el uso de esa heparina de bajo peso molecular en pacientes con Ccr≤30 ml/min se asoció a una razón de posibilidades de Peto (*odds ratio* -OR-) de 2,25 (intervalo de confianza -IC- del 95% 1,19 a 4,27) en comparación con pacientes con Ccr>30 ml/min (frecuencias de hemorragia: 5,0 y 2,4%, respectivamente, heterogeneidad: p=0,03; I²=50,4%). En el análisis secundario según el producto, la enoxaparina se asoció a mayor frecuencia de hemorragia mayor en pacientes con Ccr≤30 ml/min (OR=2,59, IC 95%=1,34 a 5,01), en comparación con pacientes con Ccr>30 ml/min (frecuencias 6,0 y 2,4%, respectivamente). En el caso de la enoxaparina el riesgo fue alto con dosis terapéuticas estándar (OR=3,88; IC 95%=1,78 a 8,45), no así con dosis ajustadas empíricamente (OR=0,58; IC 95%=0,09 a 3,78).

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los pacientes con insuficiencia renal con Ccr≤30 ml/min no dependientes de diálisis tienen niveles superiores de anti-Xa y mayor riesgo de hemorragia mayor cuando se tratan con dosis terapéuticas estándar de enoxaparina. Las dosis ajustadas empíricamente de enoxaparina pueden reducir el sangrado y deberían estudiarse en el futuro. No se pueden extraer conclusiones con respecto a otros preparados de heparina de bajo peso molecular.

CLASIFICACIÓN

Nefrología clínica. Insuficiencia Renal. Anticoagulación con heparina de bajo peso molecular en la insuficiencia renal. Revisión sistemática.

Nivel de Evidencia: 2 grado de recomendación: B.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

COMENTARIOS

Este estudio aborda una cuestión clínica de importancia capital, la seguridad de la heparina de bajo peso molecular en la insuficiencia renal (*ver nota clínica*¹), tanto por la frecuencia del uso de estos productos en pacientes con insuficiencia renal como por la ausencia de conocimiento científico sobre la materia, pues la mayor parte de los ensayos clínicos que han establecido la eficacia y seguridad de la heparina de bajo peso molecular ha excluido a pacientes con insuficiencia renal. Por otra parte, el hecho de que la excreción de estos productos se efectúe por vía renal exige evaluar su riesgo de hemorragia cuando la función renal está disminuida.

Hasta la fecha esta cuestión se ha abordado en estudios de cohorte, prospectivos y retrospectivos, y en análisis secundarios de ensayos clínicos. El artículo que se comenta pretende resumir la información aportada por dichos estudios en un metanálisis de estudios observacionales, con objeto de aclarar las cosas y facilitar la toma de decisiones clínicas. El metanálisis de estudios observacionales plantea muchos más problemas que el metanálisis de ensayos controlados aleatorizados (*ver nota metodológica*²) y sus resultados son, en cierto modo, cuestionables, sobre todo porque los estudios individuales presentan bastante variabilidad (en este caso en la edad, tratamientos antiplaquetares asociados, número de dosis administradas, frecuencia de evaluación de sangrado, métodos de estimación del aclaramiento

de creatinina, métodos de determinación del anti-Xa), o heterogeneidad en términos estadísticos, y están sujetos a importantes sesgos de selección y confusión (en particular, confusión por indicación), a pesar de que los autores han seguido las guías de diseño y publicación de metanálisis de estudios observacionales en epidemiología (MOOSE).

Hecha esta salvedad, los resultados de este metanálisis merecen consideración pues señalan dos aspectos importantes. Por una parte, señalan el posible riesgo añadido de hemorragias con el uso de dosis terapéuticas estándar de enoxaparina en sujetos con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina de 30 ml/min o menor sin dependencia de diálisis, en una magnitud de casi tres veces superior. Por otra parte, sugieren que la administración de dosis de enoxaparina ajustadas empíricamente a los niveles de anti-Xa minimiza el riesgo añadido de hemorragia mayor, aunque esto debe estudiarse más profundamente pues la medida obtenida en este trabajo es muy imprecisa.

Pese a los problemas metodológicos, los resultados sí apoyan el uso de la reducción de dosis de enoxaparina o el ajuste empírico de dosis cuando se emplea con fines terapéuticos en la insuficiencia renal.

Como indican los autores, quedan otras cuestiones por resolver, como el umbral de aclaramiento de creatinina por debajo del cual hay que efectuar una reducción de la dosis, o el riesgo de sangrado de las dosis profilácticas de las heparinas de bajo peso molecular en la insuficiencia renal.

CONCLUSIONES de los REVISORES

Se debería evitar en lo posible el uso de dosis terapéuticas estándar de enoxaparina cuando haya insuficiencia renal, y en su lugar recurrir a dosis ajustadas a la insuficiencia renal o mejor, cuando sea posible, dosis modificadas según los niveles de anti-Xa. En lo que respecta a otras heparinas de bajo peso molecular y a las dosis profilácticas, los resultados de este estudio no aportan ninguna información relevante.

NOTAS CLÍNICAS

1. UTILIZACIÓN DE HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR (HBPM) EN LA INSUFICIENCIA RENAL. (C. Quereda)

La seguridad de la administración de HBPM no ha sido establecida con claridad en situación de insuficiencia renal crónica (IRC), ya que la mayoría de los estudios controlados realizados la consideran una cusa excluyente. Sin embargo, los estudios farmacocinéticos han demostrado claramente que el aclaramiento del anti-factor Xa de las HBPM tiene una fuerte correlación con el filtrado glomerular medido por aclaramiento de creatinina (CCr). Las principales conclusiones que podemos extraer de los estudios publicados¹⁻⁶ son:

1. Existe una actividad anti-factor Xa aumentada en enfermos con IRC tratada con HBPM.
2. La farmacocinética, en situación de insuficiencia renal, es muy variable para las distintas HBPM.
3. No existe un punto de corte claro que permita delimitar el nivel de CCr por debajo del cual aumenta claramente el riesgo de hemorragia mayor en enfermos con IRC tratados con HBPM. Para la de enoxaparina, se recomienda disminuir las dosis administradas a partir de 30 ml/min.
4. La última conferencia de consenso en terapéutica antitrombótica y trombolítica de la ACCD⁷ recomienda utilizar heparina no fraccionada para realizar anticoagulación plena en enfermos con IRC. Si, no obstante, se selecciona una HBPM, su administración debe monitorizarse midiendo la actividad del anti-factor Xa, especialmente cuando el CCr es inferior a 30 ml/min.
5. Aunque se ha demostrado un aumento de la actividad anti-factor Xa en enfermos con IRC tratados con dosis profilácticas convencionales de HBPM, las dosis pico solo se encuentran moderadamente elevadas y la tasa de hemorragia mayor en estos enfermos

no es superior a los controles. No obstante esta conferencia recomienda utilizar como dosis profiláctica de enoxaparina la de 40 mg/día en una sola dosis si el filtrado glomerular es inferior a 30 ml/min.

REFERENCIAS

1. Brophy DF, Wazny LD, Behr TWB, et al. The pharmacokinetics of subcutaneous enoxaparin in end-stage renal disease. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 169-174.
2. Goudable C, Saivin S, Houin G, et al. Pharmacokinetics of a low molecular weight heparin (fraxiparin) in various stages of chronic renal failure. *Nephron* 1991; 59: 543-545.
3. Cadroy Y, Pourrat J, Baladre MF, et al. Delayed elimination of enoxaparin in patients with chronic renal insufficiency. *Thromb Res* 1991; 63: 335-390.
4. Becker RC, Spencer FA, Gibson M, et al. Influence of patient characteristics and renal function on factor Xa inhibition pharmacokinetics and pharmacodynamics after enoxaparin administration in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2002; 143:753-759.
5. Chow SL, Zammit K, West K, et al. Correlation of antifactor Xa concentrations with renal function in patients on enoxaparin. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 586-590.
6. Sanderink GCM, Guimart CG, Ozoux M-L, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. *Thromb Res* 2002; 105:225-231.
7. Hirsh J, Raschke R. Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 188-203.

NOTAS METODOLÓGICAS

2. METANÁLISIS DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES (F. García López)

Los resultados de investigación deben sintetizarse para facilitar la toma de decisiones en medicina y salud pública. El metanálisis es un enfoque sistemático para identificar, evaluar críticamente, sintetizar y combinar los resultados de los estudios relevantes sobre un objeto de interés. Su campo de aplicación habitual en medicina es el de las intervenciones terapéuticas, a través de la combinación de ensayos controlados aleatorizados, que constituyen el diseño menos sujeto a sesgos y confusión. Sin embargo, también se efectúan metanálisis de estudios observacionales, que incluyen diseños más imperfectos, cuando la pregunta de investigación no se puede someter a un diseño experimental, por razones éticas o prácticas. De hecho, este tipo de metanálisis de estudios observacionales es muy frecuente en la literatura médica.

El problema principal con los metanálisis de estudios observacionales es que pueden transmitir los problemas de confusión y de sesgo de selección de los estudios individuales que lo componen, sin que ningún procedimiento estadístico lo pueda remediar. En este sentido, un metanálisis de estudios observacionales puede aportar una medida de

efecto muy precisa, pero, al fin y al cabo, falsa y no válida, con el riesgo del engaño añadido que aporta la aparente objetividad de las cifras. Por ejemplo, los metanálisis del efecto del tratamiento hormonal sustitutivo en mujeres posmenopáusicas sobre la enfermedad cardiovascular arrojaron resultados favorecedores, cuando posteriormente el ensayo controlado aleatorizado Women's Health Initiative mostró resultados contrarios. Por ese motivo, algunos autores recomiendan que en las revisiones sistemáticas de los metanálisis la combinación estadística de los datos no constituya un componente primordial.

Otro problema adicional de los metanálisis de los estudios observacionales es la heterogeneidad de los estudios individuales, es decir, la variabilidad en sus resultados, por lo general mayor que la encontrada en los metanálisis de ensayos controlados aleatorizados. Esta heterogeneidad dificulta aún más la combinación estadística en una medida sumaria global de los resultados de los estudios individuales. Por el contrario, las revisiones sistemáticas de estudios observacionales son útiles para poner de manifiesto dicha heterogeneidad y explorar las posibles razones de ella

¿Tiene la ACTH sintética la misma eficacia que la asociación de agentes alquilantes y esteroides en el tratamiento de la glomerulonefritis membranosa?





C. Ponticello, P. Passerini, M. Salvadori, C. Manno, B. F. Viola, S. Pasquali, S. Maldolfo, P. Messa


A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotropic hormone in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 47: 233-240


Análisis crítico: A. Segarra


Servicio de Nefrología. Hospital Valle Hebrón. Barcelona.


 **Tipo de Diseño y Seguimiento:** Ensayo clínico aleatorio con seguimiento de $21,5 \pm 7,5$ meses. Media de seguimiento post-tratamiento 15,5 meses en grupo de citotóxicos y 9,5 meses en grupo ACTH.


 **Asignación:** Aleatoria, centralizada, sin intervención de los investigadores.


 **Enmascaramiento:** Ausencia de enmascaramiento durante el seguimiento.

 **Ámbito:** Estudio multicéntrico que incluye enfermos con glomerulonefritis membranosa idiopática, con síndrome nefrótico y función renal normal.

 **Pacientes:** 32 enfermos aleatorizados Grupo 1: agentes alquilantes y esteroides, n = 16. Grupo 2: ACTH, n = 16 No retiradas previas al inicio de tratamiento ni pérdidas de seguimiento. No consta el intervalo de tiempo de observación entre diagnóstico e inclusión en el estudio. TA diana no definida a priori. Utilización de IECAs, antagonistas de receptor de angiotensina y estatinas permitida pero no sistemática.

 **Intervención:** Grupo 1: esteroides y agentes alquilantes, administrados según la siguiente pauta: meses 1, 3 y 5 6-metilprednisolona 1 g/día iv durante 3 días, seguido de 0,4 mg/Kg vía oral durante 27 días. Meses 2, 4 y 6 agentes alquilantes (clorambucilo 0,2 mg/Kg o ciclofosfamida 2,5 mg/Kg) por vía oral en dosis única por la mañana, durante 30 días. Duración total del tratamiento: 6 meses. Grupo 2: ACTH sintética de liberación retardada (tetracosáctido) por vía intramuscular a dosis inicial de 1 mg cada 2 semanas que se incrementa a 2 inyecciones/semana, durante 12 meses.

 **Variables de resultado:** Remisión total o parcial de la proteinuria definidas como remisión total \rightarrow proteinuria $< 0,3$ g/24h y remisión parcial \rightarrow descenso de proteinuria > 50 % con proteinuria $< 3,5$ g/día y función renal normal. Ausencia de respuesta: reducción de proteinuria < 50 % o persistencia de proteinuria $> 3,5$ g/día. Análisis de resultados realizado en función de intención de tratar.

 **Tamaño muestral:** Asunción previa de una probabilidad de remisión del 75 % en ambos brazos del estudio. Tamaño muestral no justificado.

Promoción: No consta patrocinio ni declaración de conflicto de intereses.

RESULTADOS FUNDAMENTALES

Análisis basal de los grupos : Ambos grupos de estudio son homogéneos en cuanto a distribución por edad, sexo, función renal, proteinuria basal y subgrupo histológico.

Variable principal	Grupo 1 (n = 16)	Grupo 2 (n = 16)
Reducción total o parcial de proteinuria	15 (93,8%)	14 (87,5%)
Medidas de reducción del riesgo de no obtener una reducción total o parcial de proteinuria		
RAR (%) (IC 95%)	6,3 (-14 a 26)	
RRR (%) (IC 95%)	50 (-100 a 95)	
NNT (IC 95%)	NNTB 16 (NNTB 4 a infinito a NNTH 8)*	

Variables Secundarias

Tiempo transcurrido entre inicio de tratamiento y respuesta, similar en ambos grupos (grupo 1: mediana 2 meses, rango intercuantil (RIQ) 1 a 5,3, grupo 2 : mediana 3 meses, RIQ 1- 3 meses) Grupo 1, menor tiempo de seguimiento con persistencia de síndrome nefrótico (65 % vs 73 %, p = 0,028). Ausencia de cambios en la función renal de ambos grupos. Descenso de colesterol en ambos grupos, sin diferencias significativas entre ellos.

Efectos Secundarios

Grupo 1 leucopenia n=2, intolerancia a la glucosa n=2. Grupo 2: 2 retiradas del tratamiento, 1 por sintomatología adversa y 1 por percepción de ineficacia.

*Ver Nota metodológica: Intervalo de confianza del número necesario para tratar (F. García López). *Nefrología*; 2006(Supl 5):33. http://www.senefrobe.org/notas_metodologicas_publico.asp, 16 de noviembre de 2006.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La mayor parte de los enfermos responden a cualquiera de los dos tratamientos analizados, sin que se aprecien diferencias significativas entre ambos.

CLASIFICACIÓN

Nefrología clínica. Glomerulonefritis membranosa. Terapéutica. Ensayo clínico aleatorizado. Agentes alquilantes. Esteroides. ACTH sintética. Nivel de evidencia: 1b. Grado de recomendación: D

COMENTARIOS

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado con proceso de asignación centralizado y seguimiento no enmascarado de ambos grupos de tratamiento. A pesar de que el método de selección y análisis de los resultados es correcto, hay algunos aspectos metodológicos que deben ser destacados ya que determinan la validez de las conclusiones.

En primer lugar, no se especifica si, previamente a la inclusión en el estudio, se realizó un período de observación sin tratamiento. La ausencia de este período podría motivar la inclusión de enfermos que presentarían remisión espontánea, lo que explicaría el alto porcentaje de remisiones obtenido en ambos grupos, muy superior al previsto a priori por los autores y al publicado previamente con la asociación de agentes alquilantes y esteroides. De hecho, se considera que las remisiones espontáneas se producen en un 30-35%, mientras que las remisiones atribuibles al tratamiento se situarían en cifras próximas al 60% (*ver nota clínica*¹).

En segundo lugar, la alta tasa de remisiones esperada en ambos grupos, requeriría la inclusión de un número muy elevado de enfermos para poder hallar diferencias significativas entre ambos brazos. Con el tamaño de muestra utilizado, la no

inferioridad de ACTH podría deberse a que el estudio carece de poder estadístico para analizar diferencias entre ambos tratamientos. Por ello, no puede llegarse a ninguna conclusión a este respecto.

En tercer lugar, el período de tratamiento no es el mismo en ambos brazos del estudio (grupo 1: 6 meses, grupo 2: 12 meses). Teniendo en cuenta que el período de tratamiento hasta la evidencia de remisión es similar en ambos grupos, la diferente duración del tratamiento no es justificable. Dado que ni el seguimiento de los enfermos ni el análisis de los resultados se realiza de forma enmascarada, no puede excluirse un sesgo por control más frecuente del grupo ACTH (*ver nota metodológica*²).

Por último, en el ensayo no se controla el posible efecto anti-proteinúrico de los inhibidores de la enzima convertidora y/o de los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, ya que dichos fármacos ni son prescritos a todos los enfermos, ni son suprimidos previamente al estudio. A pesar de que puede no influir de forma relevante en los resultados, ya que el porcentaje de los enfermos que siguen tratamiento con IECAS es similar en ambos grupos, este hecho resta calidad metodológica al estudio.

CONCLUSIONES de los REVISORES

El ensayo clínico no permite comparar la eficacia del tratamiento con ACTH sintética con la de la asociación esteroides y agentes alquilantes en la glomerulonefritis membranosa. Debería incluirse en la categoría de ensayo piloto, cuya finalidad no es obtener conclusiones sobre los tratamientos que se comparan sino intentar definir la conveniencia o no de realizar un ensayo clínico a mayor escala e identificar las variables que pueden tener importancia para un diseño correcto del mismo (*ver nota metodológica*³).

NOTAS CLÍNICAS

1. HISTORIA NATURAL DE LA GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA IDIOPÁTICA Y RESULTADOS DE LOS PRINCIPALES ESTUDIOS DEL TRATAMIENTO CON CORTICOIDES Y CICLOFOSFAMIDA (A. Segarra)

En todos los estudios en los que se analiza el curso clínico espontáneo de la glomerulonefritis membranosa idiopática, se describe una probabilidad de remisión sin tratamiento que oscila en torno al 30%. Este porcentaje de remisiones espontáneas, debe ser tenido en cuenta siempre que en un estudio se incluyen enfermos inmediatamente tras el diagnóstico, sin período de observación previo.

En los diferentes ensayos clínicos controlados realizados en enfermos con GMN membranosa que comparan el efecto del tratamiento con agentes alquilantes (clorambucilo o ciclofosfamida) con el de esteroides o placebo, la tasa de remisiones totales o parciales de la proteinuria se sitúa alrededor del 60%.

REFERENCIAS

1. Glassock, RJ. Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. *Semin Nephrol* 2003; 23: 324-332.
2. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 85-89.
3. Ponticelli, C, Zucchelli, P, Passerini, P, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48: 1600-1604.
4. Perna, A, Schieppati, A, Zamora, J, et al. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy: A systematic review. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 385-401.

NOTAS METODOLÓGICAS

2. ¿POR QUÉ LAS DIFERENCIAS EN EL NÚMERO DE OBSERVACIONES ENTRE LOS GRUPOS PUEDE PRODUCIR SESGOS? (A. Segarra)

Por regla general, el objetivo de un ensayo clínico es demostrar una relación de causalidad entre los tratamientos recibidos y las variables utilizadas como medida de resultado. Para ello, además de requerir que ambos grupos de estudio partan de una situación inicial comparable en todas sus características, es muy importante intentar que todos los grupos estén expuestos al tratamiento durante un mismo período de tiempo. En el caso del presente estudio, la diferencia en el período de tratamiento entre ambos brazos del estudio puede tener influencia en el resultado final, por los siguientes motivos: en primer lugar, por la exposición más prolongada a la intervención que se realiza (el mayor tiempo de tratamiento añade una nueva variable: duración del tratamiento, que no puede desligarse del tipo de tratamiento utilizado); en segundo lugar, y como consecuencia de lo anterior, el proceso de atención médica global puede ser más intensivo en los enfermos tratados durante mayor tiempo y, con ello, motivar un mejor control de variables secundarias que pueden influir en la variable uti-

lizada como medida de resultado (grado de cumplimentación terapéutica, control de la tensión arterial, etc...)

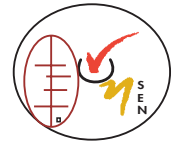
REFERENCIAS

1. Sacristán JA, Soto J, Galende I. Evaluación crítica de ensayos clínicos. *Med Clin (Barc)*; 1993; 100: 780-787.

3. ¿QUÉ ES UN ESTUDIO PILOTO? (A. Segarra)

Un estudio piloto, se define como aquel que se realiza con carácter exploratorio, con la finalidad de definir las condiciones (tasa de respuestas esperadas o de abandonos) y los límites apropiados para el diseño de estudios posteriores. Habitualmente, se trata de estudios observacionales de cohorte (prospectivos o retrospectivos), pero en ocasiones se recurre a la práctica de ensayos clínicos con menor tamaño de muestra. En estos casos, el ensayo no pretende hallar diferencias entre ambos tratamientos, sino describir los resultados de intervenciones tras haber evitado el sesgo de selección – propio de los estudios observacionales – mediante la asignación aleatoria de los individuos a cada uno de los tratamientos.

El aumento de la inmunosupresión inicial con Ciclosporina A ¿puede reducir el número de recaídas del síndrome nefrótico infantil?





P. F. Hoyer, J. Brodeh


Initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children: prednisone plus cyclosporine A: a prospective randomized trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1151-1157

Análisis crítico: N. Gallego Cobos¹ / C. Quereda Rodríguez-Navarro¹ / F. García López²


¹Servicio de Nefrología. H. Ramón y Cajal. ²Unidad de Epidemiología Clínica. H. U. Puerta de Hierro. Madrid.


 **Tipo de Diseño y Seguimiento:** Prospectivo, aleatorizado y multicéntrico. Seguimiento dos años después de finalizar el ciclo de tratamiento.


 **Asignación:** Aleatoria, no se explica el procedimiento de asignación.


 **Enmascaramiento:** Estudio abierto para médicos y enfermos.

 **Ámbito:** Servicios de Nefrología Pediátrica de la *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (APN)*, Alemania.

 **Pacientes:** Enfermos de 1 a 16 años con su primer brote de síndrome nefrótico (SN) (proteinuria > 40 mg/m²/h y albúmina en sangre < 25 g/l) y filtrado glomerular > 68 ml/min/1,73 m², que no habían recibido tratamiento previo y sin contraindicaciones para tratamiento esteroideo. Se excluyeron al principio los que tenían C3 bajo, enfermedades sistémicas, tóxicas, infección por virus B, glomerulopatías postinfecciosas o congénitas y después los corticorresistentes de inicio o tardíos, así como los corticodependientes y aquellos con complicaciones que impedían el tratamiento.

 **Intervención:** Grupo I: 76 niños recibieron Prednisona (Pred) 60 mg/m²/d x 6 semanas y 40 mg/m²/48h x 6 semanas, Grupo II: 76 se tratan además con CsA 150 mg/m²/d x 8 semanas.

 **VARIABLES DE RESULTADO:** Primaria: Tiempo transcurrido hasta la primera recaída después del tratamiento inicial. En los que precisaron Ciclofosfamida, tiempo hasta el inicio de este fármaco. Secundaria: Tasa de recaídas por enfermo y dosis acumulativa de Prednisona.

 **Tamaño muestral:** El número suficiente para estimar una diferencia del 20% entre los dos tratamientos sería de 40 niños en cada grupo, para una diferencia del 15% sería 164, por lo que el tamaño muestral no es suficiente para probar la hipótesis de una diferencia inferior al 20%. Por diversos motivos, de la muestra inicial quedaron 43 casos en el grupo I y 44 en el II con un seguimiento completo de 2 años.

Promoción: No consta.

RESULTADOS FUNDAMENTALES

Análisis basal de los grupos: Dos grupos homogéneos en edad, peso, talla. Los autores también dicen que lo son en cuanto a cuantía de proteinuria y albúmina en sangre, aunque no dan datos.

Variable principal	Grupo I Prednisona (n = 76)	Grupo II Prednisona + CsA (n = 76)
--------------------	-----------------------------------	--

Momento (mediana) de la primera recaída (meses) 12,5 (5,9 a 19,1) 22,8 (11,6 a 34)

Tiempo hasta la primera recaída Mayor tiempo hasta la primera recaída en el grupo II que en el grupo I a los 6 y 12 meses, (p<0,05) no a los 18 y 24 meses (prueba de Wilcoxon)

Cálculo de las probabilidades de permanecer libre de recaídas a lo largo del tiempo, efectuado por los revisores a partir de las curvas de supervivencias aportadas por los autores (los denominadores de los grupos I y II son 43 y 44, respectivamente):

Recaída a los 12 meses 12 (48%) 17 (38%)
RAR (%) (IC 95%) 10% (-10% a 30%)
RRR (%) (IC 95%) 21% (-28% a 51%)
NNT (IC 95%) NNTB 10 (NNTB 4 a infinito a NNTH 10)*

Recaída a los 24 meses 26 (58%) 24 (55%)
RAR (%) (IC 95%) 6% (-50% a 27%)
RRR (%) (IC 95%) 10% (-30% a 37%)
NNT (IC 95%) NNTB 17 (NNTB 4 a infinito a NNTH 7)*

VARIABLES SECUNDARIAS

Doce niños del grupo I y 5 del II necesitaron ciclofosfamida por dependencia

Tasa recaídas/pac	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Grupo Pred	0,57*	1,29**	1,56	2,08
Grupo Pred + CsA	0,12*	0,63**	1,03	1,03

*p=0,01, **p=0,02

Dosis acumulativa de Pred (mg/ m²) para tratar las recaídas a los 6, 12, 18 y 24 meses

Dosis Pred (mg/ m ²)	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Grupo Pred	698	1683	2808	3824
Grupo Pred + CsA	292	953	1864	2854

(NS)

Efectos secundarios

No hubo deterioro de la función renal estimada por la fórmula de Schwartz. Aumento transitorio y reversible de la TA en el grupo de CsA, así como hipertricosis e hipertrofia gingival. En el grupo de Prednisona hubo más sobrepeso, sin llegar a ser significativo, estrías y alteraciones psiquiátricas.

*Ver Nota metodológica: Intervalo de confianza del número necesario para tratar (F. García López). *Nefrología*; 2006(Supl 5):33. http://www.senefrobe.org/notas_metodologicas_publico.asp, 16 de noviembre de 2006.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento inicial con Prednisona y CsA disminuye el número de recaídas, sobre todo en los menores de 7 años y durante el primer año post tratamiento, pero es dudoso que este beneficio justifique la aplicación de esta pauta terapéutica.

CLASIFICACIÓN

Nefrología clínica. Nefrología pediátrica. Glomerulonefritis primaria. Síndrome nefrótico. Tratamiento. Ciclosporina A. Nivel de evidencia: 1b. Grado de recomendación: A

COMENTARIOS

El SN infantil es córtico-sensible en el 80% de los casos pero la mitad de este porcentaje es córtico-dependiente y casi todos los restantes recaen, aunque sea aisladamente, por lo que necesitan tratamientos que producen efectos secundarios importantes durante mucho tiempo. Esto justifica el que se realicen estudios como este para intentar disminuir el número de recaídas (*ver nota clínica* ¹).

Este es un estudio prospectivo, aleatorizado, abierto y multicéntrico diseñado con el objetivo de verificar si el aumento de la inmunosupresión inicial con CsA puede reducir el número de brotes del SN infantil. Sorprende en la selección de enfermos la edad, que llega hasta los 16 años, cuando en los estudios del ISKDC se señala que el SN típico de la infancia ocurre antes de los 7 y que más tarde la proporción de casos con lesiones glomerulares mínimas desciende, con lo que varía la respuesta al tratamiento.

La variable principal del trabajo es el momento de la primera recidiva después de completar el tratamiento inicial y, aunque los autores dicen en el protocolo de estudio que la necesidad de introducir la ciclofosfamida sería un objetivo secundario, parece que es un criterio de exclusión secundaria. El análisis de los resultados se ha hecho según protocolo y no por intención de tratar. De hecho, en el análisis se incluye a menos del 60% de los sujetos aleatorizados inicialmente.

Los resultados se expresan gráficamente como el tiempo medio acumulativo de remisión mantenida, evaluados por el método de Kaplan Meier, pero no aplican los procedimientos estadísticos habituales de análisis de supervivencia para comparación global del tiem-

po hasta la remisión entre los dos grupos. En su lugar, con métodos estadísticos discutibles (comparación de rangos), encuentran un retraso estadísticamente significativo en la aparición de la primera recaída en el grupo de Pre+CsA a los 6 y 12 meses, que no se mantiene en meses posteriores (*ver nota metodológica* ²). Tampoco el promedio de recaídas por enfermo, aunque fue el doble en el grupo I que en el II, resultó ser significativamente inferior pasado el primer año.

Mediante una regresión logística para saber qué factores se relacionan con la aparición de nuevos brotes, se vio que sólo la menor edad y la mayor hipoproteïnemia inicial influían, siendo los menores de 7 años los que recaen más y los que más se benefician del tratamiento con CsA. Sin embargo, ello no justifica que se trate de entrada con CsA a este grupo de niños porque, aunque sea un pequeño porcentaje, hay una cierta cantidad de casos que no recaen y aproximadamente la mitad lo hacen de modo aislado.

Los efectos secundarios a la CsA son escasos, aunque la función renal sólo se estimó con la fórmula de Schwartz y sólo ha habido aumentos de la tensión arterial, pero no hay que olvidar que, como los autores señalan, se han visto alteraciones funcionales renales en enfermos que han tomado CsA por periodos de tiempo tan breves como 3 meses, que han sido reversibles y también se han descrito lesiones histológicas. Si bien las 8 semanas de tratamiento de este protocolo parecen un tiempo breve, no es posible excluir posibles efectos adversos a largo plazo, de modo análogo a la razón por la cual los autores excluyen el tratamiento con ciclofosfamida al principio de la enfermedad.

CONCLUSIONES de los REVISORES

La mejoría obtenida al añadir Ciclosporina A a la Prednisona en el primer brote de SN es escasa y no parece compensar las complicaciones potenciales de este fármaco, sobre todo porque la mitad de los niños puede evolucionar bien si se tratan exclusivamente con Prednisona.

NOTAS CLÍNICAS

1. EL PROBLEMA DE LAS RECIDIVAS EN EL SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO EN LA INFANCIA (N. Gallego Cobos)

La buena respuesta inicial al tratamiento corticoideo es la norma en el SN infantil (1) y la variabilidad en los porcentajes de remisión en las distintas series, está más en relación con la selección de los enfermos estudiados que con un distinto comportamiento según zonas geográficas, no obstante las recaídas suceden casi siempre.

El primer escalón terapéutico lo constituyen los esteroides y las pautas de su administración fueron sentadas por el International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC), que, ya en 1979, publicó un estudio comparando dos tratamientos diferentes para intentar disminuir el número de brotes (2).

Cuando fallan estos fármacos se utilizan los agentes alquilantes (Ciclofosfamida o Clorambucil) con éxito variable. Un siguiente paso es el uso de la Ciclosporina A (CsA) (3, 4) y últimamente se emplea el Micofenolato Mofetil (MMF) (5).

Estos tratamientos se aplican a los niños que ya han recaído, sobre todo si lo han hecho frecuentemente, pero también se han llevado a cabo estudios modificando la pauta de terapéutica inicial para conseguir que la cantidad de recidivas sea menor. Como el primer fármaco es la Prednisona, estos ensayos juegan con distintas dosis y/o con diferentes duraciones de administración de la misma (6, 7). También se ha prestado atención a las diferencias que puede implicar el que los esteroides se den en dosis única o repartidos a lo largo del día así como a si es mejor realizar las pautas alternas administrando la medicación tres días seguidos por semana o cada cuarenta y ocho horas (8).

Los resultados son iguales si la Prednisona se toma una sola vez al día y es preferible darla un día sí y otro no cuando se disminuye el tratamiento.

Parece que tanto el aumento de la dosis como el del tiempo de tratamiento reducen el número de recaídas, sin suponer al final una mayor cantidad de esteroides administrados y desde luego está claro que las pautas más cortas, de dos meses, conllevan una evolución peor.

La duración del ciclo esteroideo inicial no debe ser inferior a tres meses y con seis meses se obtienen resultados mejores (9-10).

REFERENCIAS

1. International Study of Kidney Disease in Children: Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int* 1978; 13: 159-165.
2. ISKDC. Nephrotic syndrome in children: a randomized trial comparing two prednisone regimens in steroid-responsive patients who relapse early. Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J of Pediatr* 1979; 95: 239-243.
3. Meyrier A: Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporine A. *J Nephrol* 1997; 10: 14-24.
4. Collaborative Study group of Sandimmun in Nephrotic Syndrome. *Clin Nephrol* 1991; 35: S48-S60.
5. Mendizábal S, Zamora I, Berbel O, Sanahuja M-J, Fuentes J, Simón J. Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 914-919.

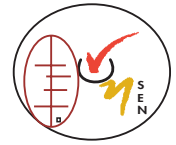
NOTAS METODOLÓGICAS

2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL TIEMPO HASTA UN SUCESO, O ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA (F. García López)

En el análisis estadístico de supervivencia, la comparación del número de sucesos (muerte, recidiva, aparición de complicaciones) que aparecen a lo largo del tiempo en varios grupos no se puede limitar a contar los que presentan un suceso y calcular sus proporciones con respecto al total. Si nos fijamos en el suceso más claro, la muerte, el mero cálculo de las proporciones de muertos es insuficiente pues no tiene en cuenta el tiempo que transcurre desde un momento determinado y la muerte, que por lo general es desigual. La comparación de proporciones sólo tendría sentido cuando el tiempo de seguimiento fuera el mismo para todos, o similar entre los distintos grupos de comparación. Pero como al cabo de un periodo prolongado de seguimiento todos los participantes estarán muertos, el cálculo de proporciones no tendría en cuenta el tiempo transcurrido entre el momento inicial y la muerte. Comparar los tiempos de

supervivencia de los participantes mediante comparaciones de medias tampoco es la solución si hay sujetos que sobreviven, en donde no se conoce aún el tiempo hasta la aparición del suceso. La comparación de medianas o de rangos tampoco es una alternativa si la proporción de casos que desarrollan el suceso no es muy alta. Sí se pueden comparar las proporciones de supervivientes en distintos momentos del seguimiento, pero no es un método aconsejable, pues exige un tratamiento especial de los casos "censurados", es decir, de aquellos en donde todavía no había aparecido el suceso cuando acabó su seguimiento, además de suscitar los problemas de interpretación de las comparaciones múltiples. El análisis estadístico de supervivencia óptimo debe tener en cuenta el tiempo de supervivencia mediante tablas de vida (curvas de Kaplan-Meier) y mediante comparaciones globales, no puntuales, de la supervivencia de los distintos grupos, es decir, bien la prueba de los rangos logarítmicos o bien modelos estadísticos de regresión, como el modelo de regresión de riesgos proporcionales o modelo de Cox.

A igualdad de duración de tiempo semanal de hemodiálisis ¿Tiene el mero aumento de la frecuencia de las sesiones un efecto clínico o biológico relevante?





A. S. Goldfarb-Rumyantzev, J. K. Leypoldt, N. Nelson, N. G. Kutner, A. K. Cheung


A crossover study of short daily haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 166-175

Análisis crítico: J. L. Conde Olasagasti¹ / R. Cuenca Boy²


¹Servicio de Nefrología. ²Unidad de Investigación. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.


 **Tipo de Diseño y Seguimiento:** Estudio prospectivo controlado cruzado realizado en tres períodos sucesivos de tratamiento siendo cada paciente su propio control.


 **Asignación:** El orden de las distintas intervenciones no fue al azar.


 **Enmascaramiento:** No es posible para los pacientes ni para los investigadores, tampoco se realizó en el análisis de los resultados.

 **Ámbito:** Programa de Diálisis de la Universidad de Utah en tres unidades de diálisis diferentes.

 **Pacientes:** 12 pacientes adultos en hemodiálisis reclutados entre prevalentes por presentar: hipertensión significativa, hipotensión o calambres intradiálisis, anemia con altos requerimientos de EPO, ganancia excesiva de líquido interdiálisis, hiperkalemia o hiperfosfatemia. No se explicita cuántos de estos criterios ni sus valores precisos para considerar la elegibilidad.

 **Intervención(es):** En la fase A (cuatro semanas), los pacientes reciben la pauta habitual de tres sesiones semanales de 3-4 h, recogiendo la información clínica y analítica pertinente basal. En la fase B (ocho semanas), los mismos pacientes reciben seis sesiones semanales de duración reducida al 50% de la fase A manteniendo el resto de las condiciones de la sesión sin cambios. En la fase C (4 semanas) los pacientes retornaron a su pauta habitual. Las determinaciones analíticas fueron realizadas en un único laboratorio con una periodicidad no inferior a las cuatro semanas.

 **Variables de resultado:** No calificadas como principales o secundarias: adherencia al tratamiento (sesiones y minutos perdidos), aclaramiento de pequeñas y grandes moléculas (Kt/V, aclaramiento β -2 microglobulina), efecto clínico (PA, edema, peso), efecto sobre calidad de vida (tolerancia a diálisis subjetiva no estructurada y KDQOL-SF), parámetros bioquímicos y hematológicos (Ca, P, albúmina, Hb), efecto sobre acceso vascular (complicaciones asociadas). Carga de trabajo del personal.

 **Tamaño muestral:** Al no existir una hipótesis de efecto expresada en términos cuantitativos, no se puede plantear el cálculo de un tamaño muestral

Promoción: *Dialysis Research Foundation*, Odgen UT. No se declara conflicto de interés.

RESULTADOS FUNDAMENTALES

Análisis basal de los grupos: 12 pacientes reclutados de un total de 48 elegibles. Edad media $52 \pm 18,5$, 50% DM, 100% HTA, 3 sesiones semanales de 231 ± 16 minutos de duración.

Además de lo anterior: En más del 30% de los pacientes la PA no sube al pasar del periodo B al C. Aumento de la carga de trabajo del personal de las unidades de diálisis durante el periodo B: $6,2 \pm 2,6$ en una escala de -10 a 10.

Variables analizadas	Período A Regular	Período B Diálisis diaria	Período C Regular	p (A vs B)	p (B vs C)
Nº Sesiones perdidas	2	14	0		
Tiempo de Diálisis perdido (minutos adicionales a las sesiones perdidas)	697	271	125		
spKt/V semanal (DS)	4,39 (1,2)	7,08 (3,7)	5,06 (1,12)	< 0,05	0,108
eKt/V semana (DS)	3,76 (1,0)	5,44 (2,6)	4,34 (0,9)	0,054	0,218
C β -2 microglobulina (ml/min)(DS)	17,9 (20,1)	35,6 (59)	27,6 (27,9)	0,369	0,691
PAS prediálisis mm Hg (DS)	147,7 (21,4)	139,5 (22,7)	146,4 (20,0)	< 0,001	< 0,005
PAD prediálisis mm Hg (DS)	83,9 (14,8)	77,9 (16,3)	82,9 (15,7)	< 0,001	< 0,005
Peso prediálisis kg (DS)	73,8 (12,5)	71,6 (12,7)	72,8 (13,0)	NS	NS
Tolerancia y situación subjetiva	8/12 mejor que en A y C				
Ca/P (mg/dl)/albúmina(g/dl)	9,0/5,9/3,9	9,1/6,0/3,9	8,8/6,6/3,7	NS	NS
Hb (g/dl)	12,0	12,2	11,3	NS	<0,01
Acceso vascular	3/12 con problemas				

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Tras ocho semanas de diálisis diaria se obtiene una reducción significativa de la PA prediálisis, mientras que otros parámetros clínicos y biológicos muestran una tendencia significativa al cambio. Por otra parte y respecto a la pauta de diálisis habitual, esta estrategia parece determinar un aumento de la falta de adherencia al tratamiento y de los problemas asociados al acceso vascular. El pequeño tamaño de la muestra impide obtener conclusiones definitivas.

CLASIFICACIÓN

Tratamiento renal sustitutivo. Hemodiálisis. Hemodiálisis diaria. Uremia. Calidad de vida.

Nivel de evidencia: 2a. Grado de recomendación: B

COMENTARIOS

Estudio de diseño cruzado en tres fases sucesivas en el que cada paciente se constituye en su propio control. Se pretende valorar el efecto del aumento de frecuencia de la hemodiálisis manteniendo inalteradas en lo posible el resto de las variables potencialmente influyentes asociadas al paciente y al procedimiento.

Aunque el planteamiento metodológico parece apropiado, el diseño del estudio y su ejecución adolecen de defectos varios que limitan mucho su valor (*ver nota metodológica*).

1) Ausencia de hipótesis concreta y, por tanto de un tamaño muestral ajustado a la misma, lo que ocasiona que los autores presenten como conclusiones los cambios que, entre los muchos que se presentan, alcanzan el nivel de significación estadística habitual. Ello viene a ser como plantear la pregunta después de obtener la respuesta.

2) Indefinición e imprecisión de los criterios de inclusión (elegibilidad) de los casos que van a ser objeto del estudio. Se mencionan la hipertensión significativa, hipotensión y calambres intradiálisis, o la ganancia de fluidos interdiálisis, pero no se especifica cuántos de estos criterios deben ser cumplidos o qué se entiende operativamente por dichos términos. No se explicitan las razones de no inclusión de los pacientes excluidos. Ello puede ocasionar un sesgo de selección con influencia en los resultados, amplificado además por la inevitable falta de enmascaramiento que impide descartar efecto placebo.

3) No están bien definidas y categorizadas las variables de resultado de interés. No se explicita el carácter principal o secundario de cada una de ellas y menos aún una definición operativa y cuantificable de alguna de carácter clínico muy relevantes (prurito, hipotensión o calambres intradiálisis).

4) El pequeño tamaño de la muestra y el corto periodo de seguimiento hacen que los resultados sean imprecisos en cuanto a su magnitud, en cuanto al tipo de pacientes que se verían beneficiados y en cuanto a su persistencia en el tiempo. También es probable que no se hayan detectado efectos importantes.

5) La elevada proporción de pacientes elegibles que rechazan entrar en el estudio plantea la posibilidad de que la intervención estudiada sea poco generalizable en la práctica.

Pese a todo ello el estudio tiene el valor de intentar medir la influencia del mero aumento de la frecuencia de la hemodiálisis sin modificar la duración semanal del tratamiento. De la investigación se concluye que a corto plazo esta estrategia tiene como efectos positivos un mejor control de la PA junto a una más eficiente depuración de pequeñas y medias moléculas. Aparentemente, determina una mejoría clínica subjetiva de sintomatología urémica y de la tolerancia a la diálisis. En el lado negativo hay que anotar mayor frecuencia de problemas (aunque menores) de acceso vascular y menor adherencia al tratamiento (pérdida de sesiones) (*ver nota clínica*²).

CONCLUSIONES de los REVISORES

Estudio que no aporta información nueva o relevante respecto del efecto a corto plazo de la diálisis diaria. Como era sabido, mejora el control de PA y la tolerancia al procedimiento. Esta estrategia es más eficiente que la convencional en términos de depuración semanal de pequeñas y medias moléculas, aunque la repercusión biológica de tal circunstancia no parece perceptible en el plazo de ocho semanas.

NOTAS METODOLÓGICAS

1. EL EFECTO PERIODO Y LOS EFECTOS RESIDUALES: DOS PROBLEMAS ESPECÍFICOS DE LOS ENSAYOS CRUZADOS (R. Cuenca Boy)

El efecto periodo se debe a que el simple paso del tiempo puede ocasionar un cambio en las condiciones del paciente y en las mediciones, ya sea por la evolución de la patología o por acostumbramiento o experiencia del paciente y del personal sanitario. La única forma de controlar este problema en un estudio cruzado es mediante el uso equilibrado de distintas secuencias de tratamiento, como en los típicos diseños cruzados de dos periodos, en que se asigna al azar el orden de los tratamientos, de forma que unos pacientes reciben la secuencia AB y otros la BA. La **regresión hacia la media** (que consiste en que si una medición de una variable aleatoria produce un valor extremo, las mediciones ulteriores de la misma variable tenderán a dar resultados más cercanos a su media) ocasionaría un efecto periodo en un estudio cruzado. Por ejemplo: si se selecciona para entrar en un estudio a un paciente porque en un momento dado se le han medido cifras especialmente altas de presión arterial (PA), en mediciones posteriores, cuando el paciente ya esté con alguna de las intervenciones, la PA tenderá a acercarse a la media habitual de ese paciente; de esta forma, el simple paso del tiempo tendrá un efecto que no hay que atribuir a la intervención. Este puede haber sido el caso en el estudio que se comenta, por regresión hacia la media de los valores basales de algunas variables usadas como criterios de inclusión, como la hipertensión y las molestias subjetivas significativas. En este ensayo no es posible controlar el efecto periodo, pues no hay más que una secuencia. De hecho, la PA no vuelve a elevarse en más del 30% de los pacien-

tes tras la suspensión de la diálisis diaria y la vuelta a la pauta estándar, lo cual puede ser un efecto residual del nuevo tratamiento, como dicen los autores, pero también puede deberse a un efecto periodo por regresión hacia la media.

El efecto residual (*carry-over effect*) de un tratamiento, cuando existe, modifica el producido por el tratamiento siguiente. Ello puede producir una interacción entre periodo y tratamiento que quizá sea la principal amenaza a la validez interna en los estudios cruzados. Al igual que con el efecto periodo, si se usan de forma equilibrada distintas secuencias de tratamiento se pueden emplear métodos de análisis formales para controlar este sesgo, pero como estos métodos no son totalmente satisfactorios (generalmente por falta de poder estadístico), para muchos autores, los estudios cruzados tienen menor validez que los estudios paralelos. En el estudio que se ha revisado no es posible descartar que el efecto de la nueva intervención, sobre todo en variables subjetivas y en la presión arterial, dependa de la experiencia previa del paciente con la diálisis 3 veces a la semana, con lo que el efecto de la diálisis diaria puede ser distinto según se utilice desde el principio o tras un periodo de tratamiento estándar. Cabe pensar en los mecanismos de acción y efectos de ambas pautas de diálisis y juzgar si tal interacción entre periodo y tratamiento es más o menos plausible, pero no cabe someter a prueba formalmente este fenómeno, ya que no hay más que una secuencia.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

Bakke O, Farré M. ¿Son aceptables los ensayos clínicos cruzados? Investigación Clínica y Bioética. N°7. Julio - septiembre 1993. <http://www.icbdigital.org/icbdigital/pdf/boletines/icb793.pdf>

NOTAS CLÍNICAS

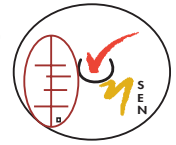
2. HEMODIÁLISIS DIARIA CORTA (J. L. Conde Olasagasti)

El trabajo objeto de análisis y crítica fue publicado en 2006¹. Es una cuasi replicación de otro publicado en AJKD dos años antes² y resulta muy similar en contenido y alcance al conjunto de trabajos fruto de la London Ontario Experience igualmente publicados en AJKD^{3,4}. El esquema de tratamiento sometido a prueba responde a lo que en nuestro medio F. Maduell llama *Hemodiálisis diaria corta*⁵ (seis sesiones semanales de 1,5-2 horas de duración de hemodiálisis convencional). Todos los estudios coinciden en que dicho esquema, de naturaleza más "fisiológica" proporciona un mejor control del volumen y presión arterial, una más eficiente depuración de pequeñas y medias moléculas y mejor control de sintomatología urémica y tolerancia a la hemodiálisis. Menos clara resulta su superioridad en el control de hiperfosforemia y anemia, siendo diversos y contradictorios sus efectos sobre el acceso vascular. Los cortos periodos en que se ha ensayado no permiten obtener conclusiones sobre sus efectos a medio-largo plazo. Aunque en general los pacientes refieren mejoría en su calidad de vida, no se debe ignorar la previsible dificultad en la viabilidad de este tipo de esquemas a largo plazo, que puede aventurarse por la falta de adherencia al tratamiento encontrada en el estudio analizado. En definitiva, poco que añadir a lo interesantemente reflejado en una reciente revisión sistemática sobre el tema⁶.

REFERENCIAS

- Alexander S, Goldfarb-Rumyantzev, John K, Leypoldt1, Natalia Nelson, y cols. A crossover study of short daily haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 166-175.
- Williams AW, Chebrolu SB, Ing TS et al. Early clinical, quality-of-life, and biochemical changes of 'daily hemodialysis' (6 dialyses per week). *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 90-102.
- Lindsay RM, Leitch R, Heidenheim AP, Kortas C. The London daily/noc-turnal hemodialysis study-study design, morbidity, and mortality results. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 5-12.
- Nesrallah G, Suri R, Moist L, Kortas C, Lindsay RM. Volume control and blood pressure management in patients undergoing quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 13-17.
- Maduell F. Hemodiálisis diaria. *Nefrología* 2003; 23: 191-194.
- Suri RS, Nesrallah GE, Mainra R, Garg AX, Lindsay RM, Greene T, Daugirdas JT. Daily Hemodialysis: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 33-42.


¿Cuál es la eficacia y seguridad del tratamiento con IECAs (benazapril) para prevenir la progresión de la insuficiencia renal crónica (IRC) estadio 4 K/DOQI?





F. F. Hou, X. Zhang, G. H. Zhang, D. Xie, P. Y. Chen, W. R. Zhang, J. P. Jiang, M. Liang, G. B. Wang, Z. R. Liu, R. W. Geng
Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006; 354: 131-140

Análisis crítico: G. Fernández Juárez / V. Barrio


Fundación Hospital Alcorcón. Madrid.


 **Tipo de Diseño y Seguimiento:** Este estudio se ha realizado, en un solo centro, con un doble tipo de diseño: a) mediante estudio observacional, prospectivo, abierto, no controlado, en enfermos con IRC y Cr entre 1,5 y 3 mg/dl (grupo 1) y b) mediante un ensayo clínico controlado, aleatorizado y doble ciego en enfermos IRC y creatinina (Cr) entre 3 y 5 mg/dl (grupo 2), para responder a la pregunta fundamental del estudio. La mediana de seguimiento fue 3,4 años (2 a 5).


 **Asignación:** En el grupo aleatorizado, la asignación fue realizada mediante lista generada por ordenador, oculta para los participantes en el estudio, en proporción 1:1.


 **Enmascaramiento:** Grupo 1: no se realizó enmascaramiento alguno. Grupo 2: doble ciego (médicos y enfermos).

 **Ámbito:** Hospitalario, el estudio fue realizado en el Nanfang Hospital Renal Division, Guangzhou, China, que atiende a 29,8 millones de habitantes en 8 provincias.

 **Pacientes:** Se incluyeron 468 pacientes no diabéticos con proteinuria superior a 0,3 g/24 horas durante más de 3 meses, con edad comprendida entre 18 y 70 años, y que no hubieran recibido IECAs o ARA2 en las 6 semanas previas al estudio, y presentaran creatinina (Cr) sérica entre 1,5 y 5 mg/dl, y aclaramiento de Cr (Ccr) entre 20 y 70 ml/min (sin variaciones superiores al 30% en los últimos 3 meses). Criterios de exclusión: tratamiento con AINEs o inmunosupresores, enfermedad renovascular, infarto agudo de miocardio o enfermedad cerebro-vascular en un periodo inferior a un año, uropatía obstructiva o conectivopatía. Con estos criterios fueron seleccionados 422 enfermos (46 excluidos) que fueron estratificados en dos grupos según valores de Cr: a) Grupo 1 (Cr 1,5 - 3 mg/dl): 141 pacientes. b) Grupo 2 (Cr 3,1 - 5 mg/dl): 281 pacientes. Todos se incluyeron en un periodo de prueba para evaluar la tolerancia/seguridad de fármaco, de 8 semanas, en el que fueron tratados secuencialmente con benazepril 10 mg (4 semanas) y 20 mg (4 semanas). En este periodo fueron excluidos 37 (26%) pacientes del grupo I (30 por tos, 3 por aumento de Cr > 30%; 1 por hiperpotasemia y 3 por pobre adherencia) y 57 (20%) del grupo II (42 por tos, 6 por aumento de Cr > 30%; 4 por hiperpotasemia y 5 por pobre adherencia). Al final de este periodo se realizó un periodo de lavado de 3 semanas tras el cual los enfermos fueron sometidos a la intervención.

 **Intervención:** Grupo 1, estudio abierto no controlado: todos reciben benazepril 20 mg/día (n = 104). Grupo 2, aleatorizados a: Grupo 2a: benazepril 20 mg/día (n = 112) vs Grupo placebo (n = 112).
 Periodo de estudio: 3 años. Se realizó análisis por intención de tratar.

 **Variables de resultado:** Variable primaria combinada: doblar Cr, alcanzar IRC estadio 5 o muerte. Variables de resultado secundarias: cambios en proteinuria y ritmo de progresión de la insuficiencia renal.

 **Tamaño muestral:** El tamaño muestral se estimó asumiendo los resultados de un estudio previo de los mismos autores sobre la misma población: 60% alcanzaron objetivo primario de los no tratados y 40% de los tratados; potencia 80%; nivel de significación alfa 0,05 para 2 colas.

Promoción: El estudio fue financiado por *National Nature and Sciences Grant* y por Novartis. No existen conflictos de intereses según los autores.

RESULTADOS FUNDAMENTALES

Análisis basal de los grupos: El grupo 1 y el grupo 2 difirieron en la función renal basal (fue la variable discriminatoria entre ambos). No hubo diferencias estadísticas ni clínicamente relevantes en las características basales entre los 2 grupos ni entre los 2 subgrupos del grupo 2.

Grupos estudiados	Grupo 2 (n = 224): Cr 3 a 5 mg/dl		
	Grupo 1: Cr 1,5 a 3 mg/dl (n = 104)	Grupo 2a (tratado) n = 112	Grupo 2b (no tratado) n = 112
Perdidos/completan seguimiento	2 / 102	5 / 107	4 / 108
Variable			
Principal N (%)	20 (20%)	44 (41%)	65 (60%)
RAR (%) (IC 95%)	-	19 (6 a 32)	
RRR (%) (IC 95%)	-	32 (10 a 48)	
NNT (IC 95%)	-	6 (4 a 17)	

Variables Secundarias

El grupo tratado con benazepril redujo significativamente la proteinuria basal del grupo 2 (52% vs 20%, p < 0,001). Los pacientes del grupo 1 redujeron también la proteinuria, en proporción similar a los del grupo 2 tratados. Se observó una correlación negativa entre el grado de reducción de proteinuria y la progresión de la insuficiencia renal (si proteinuria basal > 1 g/día). El ritmo de pérdida de función renal fue inferior (estimada como 1/Cr o como FG calculado por MDRD) en los tratados (6,8 ml/min/1,73m² vs 8,8 ml/min/1,73m²), sin que hubiera diferencias significativas en los tratados en el grupo 1 y 2.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento con benazepril se asocia a un significativo enlentecimiento de la progresión del deterioro de función renal en pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada no diabética, que no puede ser explicada por el control tensional.

CLASIFICACIÓN

Nefropatía proteinúrica no diabética. IECAs. Progresión a la insuficiencia renal terminal. Insuficiencia Renal Crónica estadio 4 K/DOQI. Nivel de evidencia: 1b. Grado de recomendación: A

COMENTARIOS

Estos resultados son muy similares a los publicados previamente para pacientes del perfil del grupo (*ver nota clínica*¹). Sin embargo, hasta este estudio no existían datos que avalaran la eficacia de los IECAs para enlentecer la progresión de la insuficiencia renal en pacientes con IRC más avanzada, datos que también muestran un perfil de seguridad aceptable.

Se trata de un ensayo clínico realizado en un único centro, con un buen diseño. La hipótesis que se plantea es oportuna y el diseño del estudio propuesto permite su análisis. La monitorización realizada a los pacientes durante el seguimiento es exhaustiva.

El grupo con IRC moderada (Cr media 2,3 mg/dl; Ccr 37 ml/min/1,73m²) alcanzó la variable de resultado primario en un 20%, porcentaje significativamente menor que aquellos del grupo con IRC avanzada (Crs 4 mg/dl, Ccr 26 ml/min/1,73m²) tratados (41%) y aun menor que aquellos de este grupo no tratado (60%). Por tanto el estudio responde positivamente a la pregunta. Es decir el IECA benazepril es eficaz para prevenir la progresión de la IRC estadio 4 K/DOQI.

En este estudio, el tratamiento con IECAs consiguió reducir de forma significativa la proteinuria. De hecho, el efecto nefroprotector, como también se describe en otros estudios, ocurrió sólo en los pacientes con proteinuria > 1 g/día. Como la proteinuria media de los pacientes incluidos fue tan solo de 1,6

g/24 horas, es posible que con proteinuria más cuantiosas el efecto nefroprotector hubiera sido aún más elevado.

En cuanto a la etiología de la insuficiencia renal, se incluyeron glomerulopatías primarias, nefroangioesclerosis, enfermedad renal poliquística del adulto y nefritis intersticial aguda. En el estudio COOPERATE (*ver nota clínica*¹), con patologías similares, al analizar según etiología, observaron un efecto positivo del bloqueo del sistema renina angiotensina sólo en las glomerulonefritis primarias, no el resto de etiologías (probablemente con proteinurias más exigüas). Es posible, por tanto, que el efecto de los IECAs no sea igual en todas las entidades incluidas en el estudio. Hubiera sido muy interesante hacer un análisis estratificando por etiología, sobre todo considerando que en algunas etiologías (enfermedad renal poliquística del adulto, nefritis intersticial crónica) el efecto de los IECAs sobre la progresión de la insuficiencia renal está muy discutido en la literatura.

No hubo diferencias en las complicaciones cardiovasculares no letales. La aparición de hiperpotasemia (K > 6 mEq/l) fue más frecuente dentro del subgrupo tratado con Benazepril, aunque la diferencia media nunca excedió de 0,5 mEq/l. No hubo diferencias en la hemoglobina media o en la necesidad de EPO.

CONCLUSIONES de los REVISORES

El tratamiento con IECAs en pacientes con nefropatías proteinúricas no diabéticas enlentece la progresión de la insuficiencia renal aun en estadios avanzados (IRC 4 K/DOQI), con un perfil de seguridad aceptable. El efecto fue independiente del control tensional y mayor cuanto mayor la proteinuria.

NOTAS CLÍNICAS

1. TRATAMIENTO CON IECAS EN NEFROPATÍAS PROTEINÚRICAS NO DIABÉTICAS (G. Fernández Juárez)

En el estudio COOPERATE¹, realizado sobre pacientes japoneses con nefropatías proteinúricas no diabéticas con IRC estadio 2-4 K/DOQI (CCr 20-70 ml/min, CCr medio 37 ml/min), la probabilidad de alcanzar el mismo objetivo primario fue muy similar en el grupo tratado con IECAs (23%).

Discretamente superior fue el resultado obtenido en el estudio REIN²: ensayo clínico que analizó el papel del ramipril sobre las nefropatías proteinúricas no diabéticas (Ccr 70-20 ml/min Ccr medio 40,2±19 ml/min/1,73m²; proteinuria > 1 g/24 horas, proteinuria media 5,6 ±2,8 g/24 horas. En este estudio, el 30% de los pacientes tratados con ramipril alcanzaron el objetivo primario (con la misma definición) y el 45% de los que recibieron placebo a los 3 años (media seguimiento, 16 meses).

REFERENCIAS

1. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin II receptor blocker and angiotensin enzyme inhibitor in non diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117-124.
2. The GISEN group (Gruppo Italiano Di Studi Epidemiologici in Nefrología) Randomised placebo controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric non diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857-1863.

¿Son más eficaces los IECAs que los ARA2 en la protección renal a largo plazo de la nefropatía crónica proteinúrica no diabética?





J. Shoda, Y. Kanno, H. Suzuki

A five-year comparison of the renal protective effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with non-diabetic nephropathy. *Intern Med* 2006; 45: 193-198


Análisis crítico: G. Fernández Juárez / V. Barrio / A. Tato


Fundación Hospital Alcorcón. Madrid.


 **Tipo de Diseño y Seguimiento:** Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y abierto, con seguimiento de hasta 5 años No se indica la mediana de seguimiento.


 **Asignación:** Aleatoria en proporción 1:1, asignación al tratamiento con IECAs vs ARA2. No indican el método utilizado para la aleatorización. Reparto mediante sobres.


 **Enmascaramiento:** No enmascarado.

 **Ámbito:** Hospitalario (*Kidney Disease Center at Saitama Medical School Hospital*, Japón)

 **Pacientes:** Criterios de inclusión: edad entre 35 y 70 años, hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica (IRC) con aclaramiento de creatinina (CCr) entre 25 y 59 ml/min. Criterios exclusión: fracaso renal agudo o enfermedad renal activa, enfermedad vascular periférica, valvulopatía, neoplasia, enfermedad hepática grave o hepatitis, accidente cerebro-vascular o infarto agudo reciente. Se incluyen 68 pacientes no diabéticos (59% glomerulonefritis, nefroangiosclerosis 34%). Valores medios: edad 50 años, Cr 2,6 mg/dl, CCr 40 ml/min, proteinuria 2,3 g/24h.

 **Intervención:** Grupo 1: IECAs benazepril 1,25 – 5 mg/día o trandolapril 0,5 – 4 mg/día. Grupo 2: ARA2 candesatán 2-8 mg/día o losartán 25-100 mg/día.

 **Variables de resultado:** Primaria : cambio en el filtrado glomerular (FG) estimado por Ccr (Cockcroft-Gault) Secundarias: cambio en proteinuria, alcanzar IRC estadio 5 (K/DOQI), efectos adversos, otras alteraciones en parámetros bioquímicos.

 **Tamaño muestral:** Se estima un tamaño muestral de 32 pacientes por grupo con error de tipo 1 de 0,05% de una cola y una potencia del 95%, pero no se especifica qué diferencia se espera encontrar entre los grupos. Tampoco se contemplan posibles pérdidas de seguimiento, ni se dice cuál fue el criterio para seleccionar a los pacientes, excepto los criterios de inclusión y exclusión.

Promoción: *Saitama Medical School Foundation*

RESULTADOS FUNDAMENTALES

Análisis basal de los grupos: No hubo diferencias significativas en las características basales entre ambos grupos (edad, sexo, etiología de la nefropatía, función renal, proteinuria), aunque el FG estimado fue más bajo (38 vs 43 ml/min) en el grupo tratado con ARA2, y la proteinuria fue mayor (2,5 vs 2 g/24 horas).

Variable principal	Grupo I (n = 36)	Grupo II (n = 32)
Descenso de FG a 5 años de seguimiento (ml/min)	43,6±5,9 ml/min hasta 5,2±1,2 ml/min	37,8±6,5 ml/min hasta 8,8±1,8 ml/min
Diferencia no significativa		

Variables Secundarias

No hubo diferencias entre los grupos en la tensión arterial alcanzada, reducción de la proteinuria (IECAs descenso de 2,08±0,2 g/24h hasta 1,8±0,17 g/24h ; ARA2 descenso de 2,56±0,34 g/24h hasta 2,16±0,29 g/24h) o en la probabilidad de alcanzar IRC estadio 5 (IECAs 52,7% vs ARA2 81,2%; p= 0,004)

Efectos secundarios

1 paciente tratado con losartán abandonó (no se especifica la causa).
2 pacientes tratados con IECAs abandonaron por tos.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los IECAs y ARA2 podrían enlentecer la progresión de la insuficiencia renal en forma similar.

CLASIFICACIÓN

Nefropatía no diabética. Insuficiencia Renal Crónica. Progresión de IR. IECA o ARA2. Tratamiento. Ensayo clínico Controlado. Nivel de evidencia: 4. Grado de recomendación: D

COMENTARIOS

El estudio presenta importantes limitaciones metodológicas:

– La estimación del tamaño muestral es cuando menos incorrecta e incompleta. No se indica por qué se incluyeron 68 pacientes y si previamente se hizo una selección previa: cuántos enfermos fueron rechazados y los motivos.

– Los pacientes se aleatorizan para tratamiento con IECAs vs ARA2. Sin embargo, se utilizan dos fármacos en cada grupo farmacológico, benazepril o trandolapril vs losartán o candesartán. No explican qué criterios consideraron para utilizar uno u otro.

– Las dosis de los fármacos en estudio no son equipotenciales, ni inter ni intragrupo farmacológico. La dosis de benazepril utilizada fue de 1,25 – 5 mg/día (dosis máxima 40 mg/día), de trandolapril 0,5 – 4 mg/día (dosis máxima 4 mg/día), de losartán 25-100 mg/día (dosis máxima 100 mg/día) y de candesartán 2-8 mg/día (dosis máxima 32 mg/día). Es un hecho conocido que el efecto renoprotector de los IECAs y ARA2 es dosis dependiente¹.

– No se detalla si se hace titulación de dosis en las primeras visitas ni cuál es el objetivo que determina la dosis final (dosis máxima tolerada, dosis que consigue control tensional, etc).

– Cuando analizan las dosis finalmente utilizadas, la dosis media estuvo bastante por debajo de la dosis máxima eficaz.

– No hay periodo de lavado para aquellos enfermos que previamente estuvieran en tratamiento con la medicación estudio. Esto supone un sesgo muy importante cuando se analiza el cambio en la proteinuria (objetivo secundario).

El efecto cuantitativamente más importante de los IECAs y ARA2 sobre la proteinuria ocurre en los primeros 3-6 meses². Por tanto, la reducción en la proteinuria observada durante el estudio dependerá de si estaban o no tratados con estos fármacos previamente. No se indican si la distribución de esta variable es homogénea entre los 2 grupos.

– El ritmo de pérdida de filtrado glomerular es similar a lo descrito en otros estudios que incluyen pacientes con nefropatías proteinúricas no diabéticas con Ccr basal similar³.

– Los efectos secundarios no están bien descritos: no se indica la aparición de hiperpotasemia, hipotensión, anemia o de cualquier otro efecto secundario frecuente para estos grupos farmacológicos. (**Ver nota clínica**¹).

Referencias

1. Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR, Boomsma F, Parving HH Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int* 2005; 68: 1190–1198.

2. The GISEN group (Gruppo Italiano Di Studi Epidemiologici in Nefrología) Randomised placebo controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric non diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857-1863.

3. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, Xie d, Chen PY, Zhang Wr, Jiang JJ, Liang M, Wang GB, Liu ZR, Geng RW. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency *New Engl J Med* 2006; 354: 131-140.

OPINIÓN de los REVISORES

Los sesgos en el diseño del estudio hacen invalorable las conclusiones del mismo.

NOTAS CLÍNICAS

1. INHIBICIÓN DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA II Y PROGRESIÓN DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA (G. Fernández Juárez)

El tratamiento con fármacos que inhiben el sistema renina angiotensina (IECAs¹ – ARAs²) disminuye la progresión de la insuficiencia renal en las nefropatías proteinúricas no diabéticas, incluso en situación de insuficiencia renal estadio 4³. En algunos ensayos clínicos² se ha observado que el bloqueo simultáneo de distintas dianas del sistema renina angiotensina (tratamiento dual) tiene efectos beneficiosos aditivos en la evolución de la progresión de la insuficiencia renal.

REFERENCIAS

1. The GISEN group (Gruppo Italiano Di Studi Epidemiologici in Nefrología) Randomised placebo controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric non diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857-1863.

2. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin II receptor blocker and angiotensin enzyme inhibitor in non diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117-124.

3. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, Xie d, Chen PY, Zhang Wr, Jiang JJ, Liang M, Wang GB, Liu ZR, Geng RW. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency *N Engl J Med* 2006; 354: 131-140.

¿Mejora el ramipril la masa ventricular izquierda en pacientes normotensos en hemodiálisis?





W. C. Yu, Y. P. Lin, I. F. Lin, S. Y. Chuang, C. H. Chen


Effect of ramipril on left ventricular mass in normotensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 478-484


Análisis crítico: R. Alcazar¹ / F. García López²


¹Unidad de Nefrología. Hospital de Fuenlabrada. ²Unidad de Epidemiología Clínica. Hospital Puerta de Hierro. Madrid.


 **Tipo de Diseño y Seguimiento:** Ensayo prospectivo, controlado, aleatorizado, doble ciego, con un seguimiento de 13 meses (12 meses de tratamiento y 1 mes posterior a su finalización). 5 pacientes no finalizaron el periodo de tratamiento y 4 más no acudieron a la visita programa el mes posterior al mismo.


 **Asignación:** Aleatoria, aunque no especifica el procedimiento de asignación.


 **Enmascaramiento:** Enmascarado para enfermos y médicos.

 **Ámbito:** Enfermos en hemodiálisis periódica de 8 centros de hemodiálisis en Taipei, Taiwán.

 **Pacientes:** Aleatorizados 46 pacientes en diálisis durante al menos 6 meses, normotensos (<140/90 mm Hg) y sin hipotensores al menos durante 3 meses. Se excluyeron los pacientes con insuficiencia cardiaca, historia clínica de infarto de miocardio o enfermedad valvular cardiaca significativa.

 **Intervención(es):** Grupo I (experimental; N = 24): Ramipril 1,25 mg/3 días en semana (el día de no diálisis). Se aumentaba a 2,5 mg/3 días en semana si buena tolerancia. Duración 12 meses. Grupo II (control; N=22): Tratado con placebo. Duración 12 meses. Todos los enfermos permanecieron en el grupo asignado. Todos efectuaron un periodo de lavado con ramipril (7-10 días) y posteriormente placebo (10-14 días).

 **Variables de resultado:** Principal: Regresión del índice de masa ventricular izquierda (IMVI). Secundarias: Cambios en la estructura y función vascular, presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardiaca, peso corporal, albúmina, hemoglobina y hematocrito.

 **Tamaño muestral:** Se estimó necesario aleatorizar 42 casos, para detectar un diferencia del 5 % en la variable principal, con una potencia del 80% y un error alfa de 0,05.

Promoción: Estudio financiado por el *National Science Council* y por *Amgen*.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos: Grupos homogéneos en: edad; sexo, peso, índice de masa corporal, perímetro abdominal, tiempo en diálisis (80 vs 77 meses), KT/V, albúmina, hematocrito (31 vs 31%, Hemoglobina (10,1 vs 10.3 g/dL), Colesterol y tabaquismo. Había más diabéticos en el grupo tratado con ramipril (3 vs 0 pacientes).

Variable principal	Grupo I (n = 24)		Grupo II (n = 22)	
Índice de masa ventricular izda (g/m²)	Basal	12 meses	Basal	12 meses
	112 ± 26	106 ± 35	105 ± 21	111 ± 33

Diferencias en el IMVI (g/m²) a los 12 meses entre el grupo del ramipril vs control: -8 (IC 95%: -27 a 11)

Variables Secundarias

Descenso de TA sistólica y diastólica (p<0,05), en el grosor de la íntima-media de la arteria carótida común (p<0,05) y en la velocidad de la onda de pulso aórtica (p<0,05) en el grupo I a los 6 y 12 meses respecto al basal.

No cambios significativos en el resto de parámetros ecocardiográficos, ni en el resto de variables clínicas y analíticas (frecuencia cardiaca, presión de pulso, peso, albúmina, hematocrito y hemoglobina)

Efectos Secundarios

Grupo I: Tos 10 (42 %), en 2 supuso la salida del estudio. Grupo II: Tos 3 (13%).

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento con ramipril no produce una regresión significativa de la hipertrofia de ventrículo izquierdo en pacientes normotensos en hemodiálisis.

CLASIFICACIÓN

Nefropatía clínica. Hemodiálisis. Terapéutica. IECAS. Ensayo Clínico Aleatorizado. Nivel de evidencia: 2b. Grado de recomendación: B

COMENTARIOS

La hipertrofia ventricular izquierda es muy prevalente en pacientes en hemodiálisis y su regresión se asocia a una disminución en la morbimortalidad cardiovascular. Los IECAs se han demostrado eficaces en disminuir la hipertrofia ventricular en pacientes en hemodiálisis hipertensos. Los autores, con el objetivo de confirmar los resultados de un estudio previo no controlado con otro IECA (lisinopril), analizan la eficacia del tratamiento con ramipril para regresar la hipertrofia ventricular izquierda en pacientes normotensos en hemodiálisis.

Para ello realizan un ensayo clínico aleatorizado que está bien diseñado, si bien presenta algunos defectos metodológicos. Así, no se especifica la técnica de aleatorización. Además, el número de casos aleatorizados (46) es bastante pequeño para una variable cuantitativa (índice de masa ventricular izquierda) con una dispersión en su medición muy alta (de 4 a 6 veces la media). Por otra parte, el tiempo de seguimiento (12 meses) no es muy prolongado. No hay resultados en términos de pronóstico.

Los resultados del estudio no consiguen demostrar un efecto de la intervención terapéutica con ramipril sobre el índice de masa de ventrículo izquierdo en pacientes normotensos en hemodiálisis. Los autores sugieren que el sistema renina angiotensina no debe jugar un papel relevante en la patogenia de la hipertrofia ventricular izquierda en estos pacientes. Pero la escasa potencia estadística del ensayo para detectar dife-

rencias obliga a la cautela a la hora de descartar un beneficio potencial de los IECAs sobre la hipertrofia ventricular izquierda.

Llama la atención la dosis relativamente baja de ramipril utilizada (1,25 y 2,5 mg), que los autores justifican en estudios farmacocinéticos previos y, sobre todo, el grado de anemia de los pacientes (Hb en torno a 10 g/dL). La anemia contribuye de forma importante a la hipertrofia ventricular izquierda en los pacientes en hemodiálisis. Aunque en el ensayo no se efectuaron análisis de subgrupos (*ver nota metodológica*¹), la insuficiente corrección de la anemia de acuerdo a las guías clínicas actualmente utilizadas (K/DOQI) puede representar un freno potencial a la eficacia del ramipril y abre la puerta a estudios similares en los que se controle mejor esta variable, de modo que se pueda evaluar si en ausencia de anemia los IECAs pueden reducir la hipertrofia ventricular (*ver nota metodológica*²).

También es de destacar que – a pesar de las pequeñas dosis utilizadas – el síntoma tos es muy prevalente (42%) en el grupo tratado con ramipril, lo que sugiere que la utilización del fármaco en el contexto analizado es poco viable clínicamente.

Por último reseñar que este trabajo, al igual que se ha objetivado para otros factores de riesgo vascular, sugiere que el abordaje terapéutico de los factores de riesgo cardiovascular de la población que no está en diálisis no tiene por qué ser trasladable a la población en hemodiálisis.

CONCLUSIONES de los REVISORES

Este trabajo sugiere que el tratamiento con IECAs en pacientes normotensos en hemodiálisis no reduce la hipertrofia ventricular izquierda al menos tras un año de tratamiento. No obstante, los problemas metodológicos descritos y la anemia de los pacientes estudiados limitan el alcance probatorio de estos resultados.

NOTAS METODOLÓGICAS

1. ANÁLISIS DE SUBGRUPOS (F. García López)

Se trata de cualquier análisis estadístico de un ensayo clínico que se centra en un subgrupo determinado. Se suele referir a la búsqueda de respuestas terapéuticas distintas en distintos subgrupos definidos al ingreso en el ensayo, por ejemplo, por edad, sexo u otras variables pronósticas. Las respuestas distintas pueden ser de grado (interacciones cuantitativa) o de naturaleza (interacciones cualitativas). Estos análisis por subgrupos parecen intuitivos y lógicos, pero pueden encerrar peligros inesperados. En primer lugar, los análisis de subgrupos deben estar fijados de antemano en el protocolo, pues, de lo contrario, cuando dependen de los resultados encontrados en el ensayo, —lo que se denomina análisis *ad hoc*—, se convierten en un episodio más de “dragado de datos” que en muchas ocasiones se orienta a encontrar diferencias que vistan mejor el ensayo; por otra parte, hayan estado los análisis de subgrupos fijados de antemano o no, a medida que aumenta el número de interacciones estadísticas efectuadas para los análisis de subgrupos aumenta paralelamente la probabilidad de encontrar resultados falsamente positivos sólo por azar, de modo que con 10 interacciones ya hay una probabilidad del 40% de encontrar al menos una estadísticamente significativa; por último, aunque los análisis de subgrupos se limiten a aquellos establecidos de antemano en el protocolo y se efectúen las correcciones estadísticas oportunas de comparaciones múltiples para reducir el riesgo de encontrar falsas asociaciones estadísticas, la interpretación de los análisis de subgrupos suele ser problemática, sobre todo si aparecen interacciones cualitativas, escasamente dignas de crédito, y en muchos casos lo más que aportan son ideas para futuros estudios. Sin dejar de resaltar que, por lo general, los ensayos carecen de potencia estadística suficiente para detectar diferencias apreciables entre los distintos subgrupos, aunque las hubiera.

REFERENCIA

Lagakos SW. The challenge of subgroup analyses—reporting without distorting. *N Engl J Med* 2006;354(16):1667-1669.

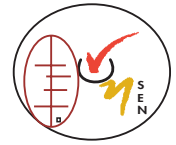
2. MODIFICACIÓN DE EFECTOS (F. García López)

Cuando la presencia o ausencia de una característica, como la anemia, un cierto grado de insuficiencia renal crónica, cambia de modo decisivo el efecto de determinada exposición o intervención en el desarrollo de un desenlace dado nos encontramos con el fenómeno de modificación de efectos o, para decirlo en términos estadísticos, interacción. También se denomina variable condicional. Se trata de un fenómeno no infrecuente. Por ejemplo, la edad es un modificador de efectos para muchas enfermedades, mientras que la situación de inmunidad modifica los efectos de la exposición a organismos patógenos o las características genéticas condicionan la respuesta cancerígena a determinadas exposiciones. ¿Cómo se detecta la interacción? Se detecta cuando el efecto de una exposición o factor de riesgo sobre un desenlace varía en los distintos niveles de una tercera variable, el modificador potencial de efecto. En otras palabras, si los efectos de una exposición sobre un desenlace no son homogéneos para los distintos estratos de una tercera variable, es decir, si hay heterogeneidad de efectos. No debe confundirse la modificación de efectos con el fenómeno de confusión, que es algo completamente distinto, y tiene que ver con la situación en que una variable que se asocia tanto con la exposición como con el desenlace es responsable en todo o en parte de la asociación estadística que se observa entre la exposición y el desenlace. Por lo general, los efectos de la confusión son indeseables porque dificultan la evaluación de si la asociación, además de estadística, es causal, que suele ser el principal objeto de interés. Por el contrario, la modificación de efectos forma parte del entramado de causalidad.

REFERENCIA

Sklo M, Nieto J. Epidemiología intermedia: conceptos y aplicaciones. 2003: Madrid, Díaz de Santos, 183-220.

¿El paricalcitol oral puede disminuir el hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica con FG entre 15 y 60 ml/min?



C. Coyne, M. Acharda, P. Qiu, H. Abboud, D. Batlle, S. Rosansky, S. Fadem, B. Levine, L. Williams, D. L. Andress, S. M. Sprague
Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 263-276

Análisis crítico: F. Rivera¹ / F. García López²

¹Sección de Nefrología. Hospital General de Ciudad Real. ²Unidad de Epidemiología Clínica. H. U. Puerta de Hierro. Madrid.



Tipo de Diseño y Seguimiento: 3 ensayos clínicos prospectivos, controlados, aleatorizados, multicéntricos, con un tiempo de seguimiento de 24 semanas.



Asignación: Aleatoria y oculta.



Enmascaramiento: Doble ciego.



Ámbito: Enfermos de 46 Hospitales: 43 de Estados Unidos y 3 de Polonia.



Pacientes: Total: 220 enfermos. Criterios de inclusión: Filtrado glomerular (FG) entre 15 y 60 mL/min/1,73 m² durante más de 2 meses, promedio de 2 determinaciones de PTHi \geq 150 pg/mL, Ca 8-10 mg/dL y P \leq 5,2 mg/dL, edad > 18 años, ausencia de tratamiento con vitamina D en 4 semanas previas. Criterios de exclusión: insuficiencia renal aguda en 12 semanas previas, enfermedad digestiva, hepática o granulomatosa, gestación, hipersensibilidad a vitamina D, cociente Ca/cr > 0,2, nefrolitiasis y tratamiento con calcitonina, bifosfonatos o esteroides.



Intervención(es): Grupo Paricalcitol (N= 107): Tratamiento con paricalcitol oral en 2 regímenes: 2-4 μ g, 3 veces/semana (2 ensayos) o 1 vez/día, 1-2 μ g (1 ensayo). Con titulación según variaciones de PTHi, Ca y P. Dado que la variable de resultado principal se alcanza en los 2 regímenes, se combinan los resultados de los 3 ensayos. Se suspende el tratamiento si a las 4 semanas se inicia diálisis o los niveles de PTHi no descienden de 1000 pg/mL o si se superan 3 veces el valor basal. Grupo Placebo (N= 113): Tratamiento con placebo similar en aspecto al paricalcitol. Se hace análisis por protocolo. CCr: Grupo Paricalcitol 23,1 mL/min; Grupo Placebo: 23,0 mL/min. PTHi : Grupo Paricalcitol 265 pg/mL; Grupo Placebo: 280 pg/mL.



VARIABLES DE RESULTADO: Variable principal de eficacia: disminución en 2 determinaciones consecutivas de niveles de PTHi \geq 30% respecto al valor basal. No hay biopsia ósea. Variables secundarias de eficacia: cambios de marcadores séricos de activación y remodelado óseo. Variable principal de seguridad: hipercalcemia \geq 10,5 mg/dL. Variables secundarias de seguridad: incidencia efectos adversos, cambios de analítica respecto al valor basal, modificación de signos vitales y deterioro de función renal.



Tamaño muestral: Se estimaron necesarios 68 pacientes en cada ensayo, con una potencia del 90% y una significación de 0,05 para verificar una diferencia de al menos el 40% en la incidencia de más de dos determinaciones con disminuciones de PTHi superiores al 30% respecto al valor basal, entre el grupo Paricalcitol y grupo Placebo.

Promoción: Financiado por Laboratorios Abbott, Chicago, IL.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos: Los grupos no difieren en: sexo, raza, edad, peso, % de diabéticos, evolución de enfermedad renal, FG, niveles séricos de P, PTHi, producto CaxP, incidencia de hipercalcemia o de hiperfosforemia, calciuria, fosfaturia, cociente urinario Ca/cr, toma de quelantes intestinales de P. La calcemia en el grupo Paricalcitol es inferior respecto al grupo control.

Variables principales	Grupo Paricalcitol (N = 107)	Grupo Placebo (N = 113)
Eficacia	Ausencia reducción PTHi \geq 30% N= 9 (9%)	Ausencia reducción PTHi \geq 30% N= 94 (87%)
RR (%) (IC 95%)	0,10 (0,05 a 0,19)	
RRR (%) (IC 95%)	90 (81 a 95)	
RAR (%) (IC 95%)	78 (70 a 87)	
NNT (IC 95%)	2 (2 a 2)	
Variable Principal Seguridad	Aumento Calcio \geq 10,5 mg/dL N= 2 (2%)	Aumento Calcio \geq 10,5 mg/dL N= 0 (0%)
RAR (%) (IC 95%)		-2 (-5 a 1)
NNT (IC 95%)		NNTH 51 (NNTH 22 a infinito a NNTB 135)*

VARIABLES SECUNDARIAS

Eficacia: En el grupo Paricalcitol, disminución significativa de fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina, piridinolina respecto al grupo Placebo.
Seguridad: Los pacientes del grupo Paricalcitol muestran marcada disminución de los niveles de PTHi, sin apenas cambios de los niveles de Ca, P o producto CaxP. No hay diferencias entre estos grupos respecto a las variaciones de calciuria y fosfaturia en orina de 24h. Tampoco hay diferencias en las modificaciones de la función renal, aunque disminuyó en ambos grupos.

Efectos Secundarios

Similares en ambos grupos, la mayoría medios o moderados. Mayor prevalencia de náuseas, y vómitos en grupo Paricalcitol. Hay 6 abandonos de tratamiento en grupo Paricalcitol, 2 de ellos relacionados con el tratamiento: aumento de enzimas hepáticas y reacción alérgica y 5 abandonos en el grupo Placebo. Ningún efecto adverso grave relacionados con el tratamiento. Dos fallecidos en el grupo Paricalcitol y uno en el grupo Placebo. *Ver Nota metodológica: Intervalo de confianza del número necesario para tratar (F. García López). *Nefrología*; 2006(Supl 5):33. http://www.senefrobe.org/notas_metodologicas_publico.asp, 16 de noviembre de 2006

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El paricalcitol reduce de forma significativa y mantenida los niveles de PTHi en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 3 y 4 (FG entre 15 y 60 mL/min/1,73 m²) con mínimos efectos sobre los niveles de Ca, P o función renal, con buena tolerancia. Por tanto, es eficaz en el hiperparatiroidismo secundario de la enfermedad renal crónica antes de iniciar tratamiento sustitutivo.

CLASIFICACIÓN

Nefrología Clínica. Enfermedad renal crónica. Hiperparatiroidismo. Vitamina D. Hipercalcemia. Hiperfosforemia. Paricalcitol. Nivel de evidencia: 2b. Grado de recomendación: B

COMENTARIOS

Este ensayo demuestra de forma rotunda que el paricalcitol oral, cuya biodisponibilidad oral es del 80%, disminuye los niveles de PTHi en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 3 y 4 (FG entre 15 y 60 mL/min) frente a un placebo. Los resultados son espectaculares, pues es necesario tratar a 2 pacientes para que aparezca una disminución significativa de PTHi. Entre sus resultados cabe destacar que el 90% de los pacientes tratados se encuentra en los intervalos de normalidad de las Guías K/DOQI. Este trabajo agrupa los resultados de tres ensayos controlados aleatorizados distintos, aunque se presentan como uno. Desde el punto de vista metodológico, la elección de un grupo control tratado con placebo, el elevado número de pacientes que abandonan el tratamiento en ambos grupos (Paricalcitol 23%, placebo 17%), el análisis por protocolo y no por tratamiento asignado y el corto periodo de seguimiento (24 semanas) limitan la calidad del trabajo. Además, las variables de resultado escogidas son subrogadas, no clínicas. Da la impresión que las conclusiones del trabajo están prefijadas puesto que el hiperparatiroidismo es una complicación progresiva que difícilmente responde a un placebo, especialmente en

el escenario elegido, con FG de 23 mL/min y PTHi alrededor de 250 pg/mL, cuando los valores de PTHi recomendados por las Guías K/DOQI de 2003 deben estar comprendidos entre 35 y 110 pg/mL (*ver nota metodológica*¹). Por otro lado, no se separan los resultados obtenidos entre los estadios 3 (FG 30-59 mL/min) y 4 (FG 15-29 mL/min), lo que sería interesante dado que el estudio abarca un rango ancho de función renal. Curiosamente, los resultados más interesantes vienen del análisis de las variables secundarias de eficacia y seguridad donde hay marcada reducción del riesgo de hipercalcemia, hiperfosforemia o de producto CaxP elevado. Sin embargo, la ausencia de la comparación concurrente con otro análogo de la vitamina D reduce la validez de esos hallazgos. Además, en el grupo tratado hay cambios favorables significativos de los marcadores séricos y urinarios de remodelado óseo, sin efectos adversos sobre la función renal. Aunque el paricalcitol oral es sin duda eficaz en el hiperparatiroidismo secundario de la enfermedad renal crónica antes de iniciar tratamiento sustitutivo, faltan estudios que comparen su eficacia, seguridad y coste frente a otros análogos de la vitamina D (*ver nota clínica*²).

CONCLUSIONES de los REVISORES

Este ensayo sugiere poderosamente que el paricalcitol oral controla el hiperparatiroidismo secundario a la enfermedad renal crónica antes de iniciar diálisis. No obstante, no aclara su papel o efectos secundarios a largo plazo y plantea la necesidad de estudios controlados frente a otros tratamientos.

NOTAS METODOLÓGICAS

1. ENSAYOS CLÍNICOS: CONTROLADOS CON PLACEBO O CON TRATAMIENTO ACTIVO (F. García López)

La elección del grupo control de un ensayo clínico es una cuestión capital. Cuando un ensayo estudia un medicamento experimental, el grupo control puede recibir un placebo (una sustancia farmacológicamente inactiva) o un tratamiento activo. En dicha elección entran primero consideraciones éticas y después consideraciones metodológicas.

La principal obligación ética de un ensayo clínico es proporcionar a todos sus participantes el mejor tratamiento disponible. Esto significa que los sujetos asignados al grupo control deben recibir el tratamiento mejor recomendado en el momento del diseño del ensayo. Por lo tanto, si el ensayo quiere estudiar un nuevo medicamento y hay un tratamiento activo recomendado, el grupo control no podrá recibir un placebo que sea sustitutivo de dicho tratamiento activo. Por el contrario, el grupo control sí podrá recibir un placebo añadido al trata-

miento activo. Cuando no hay un tratamiento activo recomendado, no hay problemas éticos en que el grupo control reciba sólo un placebo, sin otro tratamiento activo complementario.

Una vez resueltas las consideraciones éticas, las consideraciones metodológicas entran en juego. Si no hay inconvenientes éticos para el uso del placebo en lugar de un tratamiento activo, los ensayos clínicos con control placebo en lugar de un tratamiento activo ofrecen la ventaja de requerir un tamaño de muestra menor para la detección de una eficacia superior del tratamiento experimental con respecto al control, pues la eficacia del placebo, en ocasiones no despreciable, siempre suele ser menor que la de un tratamiento activo que previamente haya demostrado su eficacia. En consecuencia, la magnitud del efecto de una intervención eficaz comparada con placebo puede ser muy importante, mientras que si se comparara con otro tratamiento activo eficaz su magnitud de efecto sería mucho menor, en el caso de ser superior.

NOTAS CLÍNICAS

1. HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO EN LA INSUFICIENCIA RENAL PRE DIÁLISIS (F. Rivera)

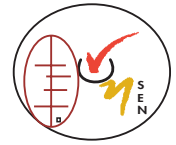
La enfermedad renal crónica se acompaña de hiperparatiroidismo secundario incluso en estadios precoces y entre un 30-50% de los pacientes tienen signos histológicos de osteítis fibrosa antes de iniciar diálisis. El aumento de PTHi precede a las alteraciones de los niveles de Ca y P, por lo que puede pasar desapercibido. No obstante, provoca lesiones óseas y calcificaciones viscerales y vasculares que aumentan la morbi-mortalidad. Las Guías K/DOQI de 2003 sobre enfermedad ósea en el **enfermedad renal crónica** recomiendan determinar PTHi anualmente en estadio 3 y cada 3 meses en estadio 4, para mantener niveles de PTHi entre 35-70 pg/mL y 70-110 pg/mL, respectivamente. A pesar de los avances en el conocimiento de los mecanismos patogénicos, su control dista mucho de ajustarse a lo recomendado en estas guías y en repetidos estudios realizados en diálisis se encuentra una elevada prevalencia de hiperparatiroidismo. Para mejorar esta situación es clave la detección y tratamiento en etapas precoces. La dieta pobre en fósforo es prácticamente imposible, por lo que el tratamiento se basa en el aporte de **vitamina D**. El **calcitriol** es eficaz para reducir las concentraciones de PTHi pero aumenta la absorción intestinal de calcio y de fósforo y extrae calcio desde el hueso, con el consiguiente riesgo de hipercalcemia, hiperfosfatemia, litiasis y calcificaciones vasculares y viscerales. Los análogos de la vitamina D mantienen la capacidad para suprimir los niveles de PTHi con menos efectos secundarios, entre ellos se encuentra doxercalciferol y alfalcácidol. El paricalcitol es un análogo de vitamina D de tercera generación, capaz de disminuir los niveles de PTH, sin

efectos secundarios significativos sobre la calcemia, fosforemia o función renal. Se ha demostrado que el paricalcitol actúa de forma muy específica sobre las células paratiroides y menos sobre intestino y hueso. Recientemente se ha ensayado su uso oral en forma de cápsula en la enfermedad renal crónica pre diálisis, con excelentes resultados respecto a la supresión de los niveles de PTHi, con mínimo impacto sobre los concentraciones de calcio, fósforo, producto calcio-fósforo o función renal. No obstante queda por establecer la estrategia ideal para el control del hiperparatiroidismo secundario en etapas pre diálisis que incluya los mínimos efectos secundarios y una relación coste/beneficio adecuada.

REFERENCIAS

1. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (4 Supl. 3): S1-S201.
2. De Boer IH, Gorodetskaya I, Young B, Hsu CY, Chertow GM. The severity of secondary hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency is GFR-dependent, race-dependent, and associated with cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2762-2769.
3. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P, Langdahl B, Olgaard K. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 56: 1084-1093.
4. Coyne C, Acharda M, Qiu P y cols. Paricalcitol Capsule for the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Stages 3 and 4 CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 263-276.

¿Reduce la N-acetilcisteína el riesgo de nefropatía de contraste tras la coronariografía?



A. Zagler, M. Azadpour, C. Mercado, C. H. Hennekens

N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 13 randomized trials.
Am Heart J 2006; 151: 140-145

Análisis crítico: F. García López

Unidad de Epidemiología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

Contexto: La nefropatía de contraste tras la coronariografía se asocia con mayor morbilidad y mortalidad. Se intenta prevenir con la administración de líquidos intravenosos y el uso de contrastes de baja osmolaridad pero no se ha demostrado que ningún fármaco sea eficaz en la profilaxis.

Objetivo: Evaluar el efecto de la N-acetilcisteína (NAC) en la reducción de la nefropatía de contraste en pacientes con función renal disminuida sometidos a coronariografía.

Fuentes de datos: Búsquedas electrónicas en MEDLINE, Registro de Ensayos Clínicos Cochrane y *American College of Physicians Journal Club* y manuales en resúmenes presentados en los congresos recientes más relevantes de cardiología y nefrología, en los libros de texto de estas especialidades y en UpToDate, y en las revisiones publicadas de la nefropatía de contraste.

Selección de estudios: Criterios de selección: ensayos controlados aleatorizados de comparación de NAC con placebo, pacientes con insuficiencia renal (creatinina sérica > 1,2 mg/dl) sometidos a coronariografía y que recibían líquidos intravenosos y contrastes radiológicos de baja osmolaridad. Los desacuerdos de los evaluadores en la selección se resolvieron por discusión.

Extracción de datos: Dos evaluadores extrajeron la información de modo independiente. La variable de resultado principal fue la aparición de nefropatía de contraste definida como un aumento de la creatinina sérica en, al menos, 0,5 mg/dl o más del 25% desde el inicio hasta 48 horas después del contraste. La variable secundaria fue la aparición de fracaso renal agudo que necesitaba diálisis. En 3 de 7 casos se obtuvo información adicional de los autores de los artículos.

Evaluación de la calidad: No hay información sobre ello.

Promoción: No consta.

SÍNTESIS DE DATOS

Se seleccionaron 13 ensayos, 7 publicados en revistas de revisión por pares y 6 en resúmenes de congresos de cardiología, que estudiaban a 1892 pacientes (954 asignados a NAC y 938 a placebo). El porcentaje de diabéticos osciló entre el 36% y el 63%. La creatinina sérica inicial osciló entre 1,2 y 2,8 mg/dl. La dosis media de contraste osciló entre 78 y 288 ml. Las dosis totales administradas de NAC oscilaron entre 1600 y 3000 mg, con una duración de administración entre 4 horas y 2 días.

Aparición de nefropatía de contraste	En 286/1892 pacientes aleatorizados (15%). Riesgo relativo combinado del riesgo de nefropatía con NAC: 0,68 (intervalo de confianza del 95%: 0,46 a 1,01). Prueba de heterogeneidad: P=0,006; I ² =56,45%). Reducción relativa del riesgo: 32% (-1% a 54%).
Fracaso renal agudo con necesidad de diálisis	En 13/1892 (0,7%), 4 en el grupo de NAC, 7 en el grupo de placebo y 2 sin identificar.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Este metanálisis no es concluyente ni a favor ni en contra del uso de la N-acetilcisteína en la profilaxis de la nefropatía de contraste en pacientes con insuficiencia renal sometidos a coronariografía.

CLASIFICACIÓN

Revisión Sistemática. Metanálisis. Fracaso Renal Agudo. Nefrotoxicidad por contrastes yodados. Terapéutica. N-acetilcisteína. Nivel de evidencia: 1b. Grado de recomendación: B

COMENTARIOS

La nefropatía de contraste supone un problema importante, pues cada vez más pacientes de riesgo (edad avanzada, diabetes, insuficiencia renal crónica) se someten a exploraciones diagnósticas o terapéuticas que requieren la introducción de contrastes radiológicos. Se sabe que la aparición de la nefropatía de contraste se acompaña de aumento de la morbilidad, de un aumento de la mortalidad, además de un agravamiento de una insuficiencia renal y de un mayor tiempo de estancia. Se acepta que la rehidratación intravenosa y el uso de contrastes de baja osmolaridad reducen en cierto modo la incidencia de insuficiencia renal aguda asociada al contraste, pero todavía no se ha demostrado de modo concluyente que ningún medicamento pueda contribuir también a ello. La N-acetilcisteína es un antioxidante que se ha estudiado ampliamente como agente profiláctico de la nefropatía de contraste.

Este metanálisis que intenta aclarar el papel profiláctico de la N-acetilcisteína llega a conclusiones poco definitivas. Nominalmente, según indican los autores, los resultados en lo que respecta a la reducción de la elevación de los niveles séricos de creatinina, son favorecedores al medicamento, aunque el intervalo de confianza no descarta un efecto nulo o incluso un efecto levemente perjudicial.

El problema de este metanálisis es que presenta algunos aspectos metodológicos que merecen comentarios: los distintos ensayos individuales presentan una heterogeneidad consi-

derable, lo que puede hacer cuestionable la agregación de distintos estudios en una medida única global; no se hizo una evaluación previa de la calidad de los estudios individuales en aspectos importantes que pueden condicionar los resultados de los ensayos, como son la ocultación de la asignación o el análisis por intención de tratar; y no se exploran fenómenos que pueden comprometer la validez de un metanálisis, como es el sesgo de publicación.

Por otra parte, como señalan los autores, el uso del aumento en los niveles de creatinina como criterio diagnóstico de la nefropatía de contraste es problemático, pues aunque este aumento pueda tener importancia clínica al haberse asociado con un aumento en la morbilidad, mortalidad y tiempo de estancia, no deja de ser una variable subrogada. El verdadero beneficio del uso de la N-acetilcisteína estaría en la reducción de casos de fracaso renal agudo que necesita diálisis y en la reducción de casos de fallecimiento, pero la muestra agrupada es demasiado pequeña para ello.

De modo que nos encontramos con un metanálisis no concluyente, pues aunque los resultados apuntan a un beneficio de la N-acetilcisteína en la prevención de la nefropatía de contraste en pacientes de riesgo, los problemas metodológicos ponen en cuestión sus resultados y nos recuerdan las limitaciones de los metanálisis de ensayos clínicos pequeños (*Ver nota metodológica*¹).

CONCLUSIONES de los REVISORES

El intento de esclarecer el papel de la N-acetilcisteína para la prevención de la nefropatía de contraste mediante este metanálisis no obtiene éxito, pues los estudios individuales son pequeños y heterogéneos, y no emplean variables de resultado clínicamente importantes. Serán necesarios nuevos ensayos clínicos con muestras amplias para dilucidar por completo esta cuestión.

NOTAS METODOLÓGICAS

1. METANÁLISIS DE ENSAYOS PEQUEÑOS: PROBLEMAS Y SOLUCIONES (F. García López)

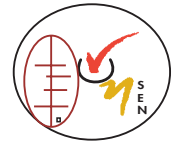
Los metanálisis buscan establecer medidas globales o sumarias de la asociación entre una exposición y un efecto. Los metanálisis efectuados con mayor frecuencia son los que agregan distintos ensayos controlados aleatorizados que estudian la asociación entre una intervención terapéutica o preventiva (la exposición) y un desenlace clínico (el efecto). Para que un metanálisis sea válido, se parte del supuesto de que los distintos estudios individuales son muestras de un universo común, de modo que cada una de las muestras se aproxima con cierto grado de error aleatorio a la medida real común. Sin embargo, en la práctica los metanálisis adolecen de los problemas y los sesgos de los ensayos individuales de que se compone. Si los resultados de los ensayos individuales no son válidos, difícilmente el metanálisis podrá arrojar resultados válidos. Esto se acentúa especialmente en el caso de los metanálisis de los ensayos pequeños, tanto porque los ensayos pequeños suelen tener más sesgos que los ensayos

grandes como porque los metanálisis de los ensayos pequeños son más vulnerables al sesgo de publicación. De ahí que en muchas ocasiones se haya puesto en duda la validez de los metanálisis cuando agrupan sólo ensayos pequeños. La solución es simple: el diseño y ejecución de ensayos grandes, con tamaños de muestra suficientemente grandes para detectar las diferencias clínicas de interés con menos sesgos y menos errores aleatorios. O bien, aunque esta solución presupone la anterior, el recurso a metanálisis que incluyan al menos un ensayo grande.

REFERENCIAS

1. Peto R, Collins R, Gray R. Large-scale randomized evidence: large, simple trials and overviews of trials. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 23-40.
2. Cappelleri JC, Ioannidis JP, Schmid CH, de Ferranti SD, Aubert M, Chalmers TC, Lau J. Large trials vs meta-analysis of smaller trials: how do their results compare? *JAMA* 1996; 276: 332-338.

¿Previene el tratamiento con N-acetil-cisteína (NAC) la nefropatía asociada a contrastes yodados en la angioplastia primaria por síndrome coronario agudo?



G. Marenzi, G. Lauri, J. Campodonico, I. Marana, E. Assanelli, M. M. De, M. Grazi, F. Veglia, F. Fabbicchi, P. Montorsi, A. L. Bartorelli

N-acetylcysteine in primary angioplasty. *N Eng J Med* 2006; 354: 2773-82

Análisis crítico: V. Barrio / G. Fernández Juárez / A. Tato

Unidad de Nefrología. Fundación Hospital de Alcorcón



Tipo de Diseño y Seguimiento: Ensayo clínico unicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado de 3 grupos paralelos. Seguimiento hasta alta hospitalaria.



Asignación: Generación de lista aleatoria por programa informático, en proporción 1:1:1.



Enmascaramiento: Doble ciego.



Ámbito: Hospitalario (Centro Cardiológico Monzino en Milán, Italia).



Pacientes: Se incluyeron 354 pacientes (81% varones, edad media 62 ± 12 años) consecutivos con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST) ingresados en la Unidad Coronaria < 12h tras el inicio de síntomas (o < 18h en presencia de shock cardiogénico) y sometidos a angioplastia coronaria primaria. Se utilizó el contraste yodado no iónico iohexol (Omnipaque, 350 mg de yodo por ml, Amersham Health) de baja osmolalidad. Se excluyeron pacientes en programa de hemodiálisis periódica o con alergia conocida a NAC.



Intervención: Grupo 1: Control (n = 119), placebo. Grupo 2: NAC (Fluimucil, Zambon®) (n = 115) en dosis estándar (600 mg iv previo a angioplastia + 600 mg vía oral cada 12 h; durante 48h, dosis total de NAC 3000 mg). Grupo 3: NAC (Fluimucil, Zambon®) (n = 118) en dosis doble (1200 mg iv previo a angioplastia + 1200 mg vía oral cada 12h durante 48 h; dosis total de NAC 6000 mg). En todos los pacientes se pautó hidratación forzada intravenosa con suero salino isotónico al 0,9% 1 ml/kg/h x 12h post-procedimiento; la dosis se redujo a 0,5 ml/kg/h en caso de insuficiencia cardiaca franca. La angioplastia se realizó según práctica habitual, heparinización con heparina sódica con bolus inicial de 5 10³ UI iv seguido de bolus adicionales durante el procedimiento para mantener el tiempo de coagulación activado por encima de 300 seg. Se implantaron stent metálicos no recubiertos según técnica estándar. El tratamiento antitrombótico post-stent incluyó ácido acetil salicílico (AAS) y clopidogrel o ticlopidina a dosis habituales. El cardiólogo de la Unidad Coronaria o el cardiólogo intervencionista utilizaron el resto de las medidas terapéuticas (balón intra-aórtico de contrapulsación, fármacos inotrópicos, abcximab, beta-bloqueantes, IECAs y diuréticos) a su criterio y de acuerdo con las guías internacionales.



Variables de resultado: Principal: incremento igual o superior al 2% de creatinina (cr) con respecto a basal en las 72 h tras procedimiento, filtrado glomerular estimado (eGFR) por la fórmula de Cockcroft-Gault. Secundarias: acontecimientos clínicos adversos durante la hospitalización, incluyendo mortalidad durante el ingreso.



Tamaño muestral: Para una reducción del 50% en la incidencia de nefrotoxicidad por contraste yodado (reducción del 30 al 15%) en el grupo tratado con NAC versus el control, con un poder de 80% y un error tipo 1 de 0,05%, se necesita reclutar 100 pacientes por grupo.

Promoción: Financiado por Centro Cardiológico Monzino y por una beca del Ministerio Italiano de Sanidad. Ausencia declarada de conflicto de intereses.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos: Ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para características demográficas (edad, sexo), o clínicas (como antecedentes de hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus, tabaquismo, tamaño del infarto, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, tiempo hasta reperusión y otros factores de riesgo para el desarrollo de nefrotoxicidad asociada a contrastes yodados). El grado de función renal al ingreso era similar entre los grupos (mediana de creatinina y rango intercuartil, 1,03, 0,90 a 1,18 mg/dl), aunque el porcentaje con eGFR < 60 ml/min era menor en los controles y en el grupo con dosis estándar de NAC (29%) que en el de doble dosis (22%), diferencia no significativa (p = 0,36). Los pacientes fueron sometidos a los mismos procedimientos, con el mismo tipo y similar volumen de contraste yodado (media \pm SD, 264 \pm 122 ml).

Variable Principal	Grupo 1 (n=119)	Grupo 2 (n=115)	Grupo 3 (n=118)
--------------------	--------------------	--------------------	--------------------

Variable Principal: Incremento de 25% en creatinina sérica con respecto a basal

N (%)	39 (33%)	17 (15%)	10 (8%)
RAR (%) (IC 95%)	Referencia	18% (7 a 29%)	24% (14 a 34%)
RRR (%) (IC 95%)		55% (25 a 73%)	74% (51 a 86%)
NNT (IC 95%)		6 (4 a 14)	5 (3 a 7)

Variables Secundarias: 1) Mortalidad intrahospitalaria

N (%)	13 (11%)	8 (7%)	6 (5%)
RAR (%) (IC 95%)	Referencia	4% (-3 a 11%)	6% (-1 a 13%)
RRR (%) (IC 95%)		36% (-48 a 73%)	53% (-18 a 82%)
NNT (IC 95%)		NNTB 26 (NNTB 9 a infinito a NNTH 31)*	NNTB 18 (NNTB 8 a infinito a NNTH 98)*

Variables secundarias:

2) Variable combinada: mortalidad hospitalaria, hemodiálisis o hemofiltración por FRA, ventilación mecánica

N (%)	21 (18%)	8 (7%)	6 (5%)
RAR (%) (IC 95%)	Referencia	11% (2 a 19%)	13% (5 a 20%)
RRR (%) (IC 95%)		61% (15 a 82%)	71% (31 a 88%)
NNT (IC 95%)		10 (6 a 42)	8 (5 a 22)

Efectos Secundarios

No se describen acontecimientos adversos relacionados con la intervención salvo rash cutáneo transitorio en 1 paciente del grupo de NAC a dosis estándar. No se describen complicaciones derivadas del procedimiento intervencionista.

*Ver Nota metodológica: Intervalo de confianza del número necesario para tratar (F. García López). *Nefrología*; 2006(Supl 5):33. http://www.senefrobe.org/notas_metodologicas_publico.asp, 16 de noviembre de 2006.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La administración de NAC previene la nefrotoxicidad asociada a contrastes yodados en pacientes sometidos a angioplastia primaria por SCACEST y puede disminuir la morbi-mortalidad asociada al procedimiento. El efecto es independiente del grado de función renal y de la FEVI, es dosis-dependiente y está exento de efectos adversos.

CLASIFICACIÓN

Angioplastia primaria en síndrome coronario agudo. Ensayo Clínico Controlado. Fracaso Renal Agudo. Nefrotoxicidad por contrastes yodados. Terapéutica. N-acetil-cisteína. Nivel de evidencia: 1b. Grado de recomendación: B

COMENTARIOS

Ensayo clínico controlado (ECC) metodológicamente correcto y con claros resultados que apoyan la utilización de NAC junto con hidratación forzada con salino para la prevención de la nefrotoxicidad asociada a contraste yodados en pacientes sometidos a angioplastia primaria en el SCACEST. También muestra una reducción de las complicaciones intrahospitalarias, incluyendo mortalidad, aunque el ensayo en principio no estaba dimensionado para detectar estas diferencias, quizá porque las tasas observadas en este estudio son superiores a las habituales en este contexto clínico⁽¹⁾.

El efecto del tratamiento con NAC es dosis dependiente, aspecto ya señalado en otros 2 estudios recientes^(2,3), se mantiene con similar potencia estratificando por 2 de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de la complicación como son el grado de IRC y de FEVI, tiene un bajo coste, es de fácil implementación y está exento de efectos adversos importantes. No se investigan en este estudio los mecanismos responsables del efecto.

Los resultados, tanto de la variable principal como de la variable secundaria combinada, se confirman al realizar un análisis multivariable (regresión logística) ajustando por potenciales variables de confusión (edad, sexo, creatinina basal, volumen de contraste yodado y FEVI). Sólo se echa en falta la inclusión de diabetes mellitus en este análisis al ser uno de los más importantes factores de riesgo referidos en todas las publicaciones para el desarrollo de la complicación evaluada, aunque sorprende el bajo porcentaje (16%) de esta comorbilidad en la población estudiada.

Esta intervención, NAC en la prevención de la nefrotoxicidad por contrastes yodados, ha sido evaluada en al menos 25 ensayos clínicos en los 6 últimos años en pacientes sometidos a diversos procedimientos intervencionistas con administración de contraste yodado, aunque con resultados divergentes, diferencias atribuidas a diferentes poblaciones, procedimientos con tipo y cantidad de contraste y especialmente comorbilidad, incluyendo factores de riesgo para el desarrollo de la complicación analizada, la nefropatía asociada a la administración de contraste yodado (**VER RESUMEN ESTRUCTURADO EN ESTE NÚMERO, páginas 22-23**) (*ver nota clínica*¹).

Referencias

1. Zahn R, Vogt A, Zeymer U, et al. Inhospital time to treatment of patients with acute ST elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: determinants and outcome – results from the registry of percutaneous coronary interventions in acute myocardial infarction of the Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte. *Heart* 2005; 91: 1041-1046.
2. Baker CSR, Wragg A, Kumar S, De Palma R, Baker LR, Knight CJ. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2114-2118.
3. Briguori C, Colombo A, Violante A, et al. Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *Eur Heart J* 2004; 25: 206-211.

CONCLUSIONES de los REVISORES

El ensayo clínico evaluado apoya la utilización de NAC para la prevención de la nefrotoxicidad asociada a contrastes yodados, aunque los resultados de las revisiones sistemáticas reclaman la realización de un ECC de gran tamaño para resolver las discrepancias por la gran heterogeneidad clínica y estadística y sesgo de publicación de los ensayos sobre el tema.

NOTAS CLÍNICAS

1. ADMINISTRACIÓN DE NAC EN LA PREVENCIÓN DE LA NEFROTOXICIDAD POR CONTRASTES YODADOS (V. Barrio)

La administración de NAC en la prevención de la nefrotoxicidad por contrastes yodados, ha sido evaluada en al menos 25 ensayos clínicos controlados en los 6 últimos años desde la publicación inicial de Tepel en NEJM en julio del 2000⁽¹⁾, en pacientes sometidos a diversos procedimientos intervencionistas con administración de contraste yodado, con resultados divergentes por lo que aún no se considera una terapia claramente indicada.

Las diferencias encontradas en los resultados y su interpretación se atribuyen a diferentes definiciones de la complicación, diferentes poblaciones y procedimientos con tipo y cantidad de contraste y especialmente a la comorbilidad de los sujetos, incluyendo la prevalencia y severidad de los factores de riesgo para el desarrollo de la complicación analizada. También se han publicado en los 3 últimos años la increíble cifra de diez meta-análisis sobre el mismo tema, incluyendo desde 7 ECC y 804 pacientes hasta 21 ECC y 2420 pacientes, la mayoría de ellos con un buen nivel metodológico de acuerdo con los criterios de calidad universalmente aceptados (score QUOROM, índice de Oxman y Guyatt). Cinco de estas revisiones sistemáticas apoyan la utilización

de NAC para la prevención de la nefrotoxicidad asociada al contraste yodado y otras 5 reclaman la realización de un ECC de gran tamaño para resolver definitivamente las discrepancias. Las explicaciones a estas diferencias probablemente se encuentren en la heterogeneidad clínica y estadística de los ensayos así como en el sesgo de publicación de los ensayos pequeños con resultados positivos lo que produce estimadores agrupados con sesgos⁽²⁾, defecto no fácilmente corregible a pesar de realizar análisis de sensibilidad o técnicas de meta-regresión.

REFERENCIAS

1. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, et al. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343: 180-184.
2. Biondi-Zoccai GGL, Lotrionte M, Abbate A, et al. Compliance with QUOROM and quality of reporting of overlapping meta-analyses on the role of acetylcysteine in the prevention of contrast associated nephropathy: case study. *BMJ* doi:10.1136/bmj.38693.516782.7C

¿Es más eficaz la hemofiltración (HF) pre y post que la hidratación intravenosa con suero salino en la prevención de la nefrotoxicidad por contrastes yodados en una población de alto riesgo?



G. Marenzi, G. Lauri, J. Campodonico, I. Marana, E. Assanelli, M. M. De Metrio, M. Grazi, F. Veglia, F. Fabbicchi, P. Montorsi, A. L. Bartorelli

Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med* 2006; 119: 155-62

Análisis crítico: V. Barrio / G. Fernández Juárez / A. Tato
Unidad de Nefrología. Fundación Hospital de Alorcón.



Tipo de Diseño y Seguimiento: Ensayo clínico unicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado de 3 grupos paralelos. Seguimiento hasta alta hospitalaria (mediana 8 días, rango 4 a 21).



Asignación: Generación de lista aleatoria por programa informático, en proporción 1:1:1.



Enmascaramiento: No enmascarado.



Ámbito: Hospitalario.



Pacientes: Se incluyeron 92 pacientes consecutivos con enfermedad renal crónica (ERC) estadio 4 K/DOQI (Cr 3,6 mg/dl, filtrado glomerular estimado por Cockcroft-Gault 19 ± 4 ml/min) programados para procedimientos cardiovasculares diagnósticos y/o terapéuticos (coronariografía 90%, intervencionismo coronario 28%, aortografía 11%, angioplastia renal 10%, angioplastia periférica 4%, otras 9%). Se utilizó contraste no iónico (Iopentol, Nycomed Imaging AS) de baja osmolalidad. Se excluyeron pacientes con síndrome coronario agudo (SCA), shock cardiogénico, fracaso renal agudo (FRA), ERC estadio 5 en tto renal sustitutivo (TRS) con hemodiálisis (HD) o diálisis peritoneal (DP), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), sangrado mayor reciente y/o contraindicación para anticoagulación.



Intervención: Grupo 1 Control (n = 30): hidratación forzada endovenosa con suero salino isotónico 1 ml/kg/h durante 12 horas pre y post-procedimiento. Grupo 2 Hemofiltración (HF) post (n = 31): hidratación forzada endovenosa con salino isotónico 1 ml/kg/h durante 12 h previas seguido de hemofiltración de 18 a 24h post-procedimiento. Grupo 3 Hemofiltración pre y post (n = 31): hemofiltración durante 6 h previas y 18 a 24 h post-procedimiento. Reducción de pauta de hidratación forzada endovenosa con suero salino isotónico a 0,5 ml/kg/h en caso de disfunción del ventrículo izquierdo e intolerancia. Hemofiltración post-dilucional con líquido de reposición isotónico a ritmo de 1000 ml/h, sin ultrafiltración, acceso por catéter femoral de doble luz, Qb 100 ml/min (Braun Diapact CRRT y/o Prisma Hospital), heparina sódica en bolus inicial de 5000 UI iv y perfusión 500 a 1000 UI/h. Ingreso en UCI de pacientes sometidos a HF.



Variables de resultado: Principal: incremento de 25% en creatinina con respecto a basal. Secundarias: acontecimientos clínicos adversos durante hospitalización. Inicio de TRS (HD o HF) en caso de FRA con oligoanuria > 48h a pesar de furosemida iv 1 g/24h y/o insuficiencia cardíaca congestiva.



Tamaño muestral: Para una reducción del 30% en la incidencia de nefrotoxicidad por contraste yodado en el grupo de hemofiltración (agrupados pre y post) versus el de hidratación forzada con poder de 80% y error tipo 1 de 0,05%, se necesitan 30 pacientes por grupo.

Promoción: No consta explícitamente.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos: Ausencia de diferencias basales significativas entre los grupos en el grado de ERC y otros factores de riesgo para el desarrollo de nefrotoxicidad asociada a contrastes yodados (edad, diabetes mellitus, fracción de eyección de ventrículo izdo -FEVI-, tratamiento diurético). Los distintos grupos son sometidos a los mismos procedimientos, con el mismo tipo y similar volumen de contraste yodado (230 ml \pm 132 ml).

	Grupo 1, hidratación (n=30)	Grupo 2, HF pre (n=31)	Grupo 3, HF pre y post (n=31)
Variable Principal 1			
Incremento de 25% en creatinina sérica con respecto a basal			
N (%)	12 (40%)	8 (26%)	1 (3%)
RAR (%) (IC 95%)	Referencia	14% (-9 a 38%)	37% (18 a 55%)
RRR (%) (IC 95%)		35% (-35 a 69%)	92% (42 a 99%)
NNT (IC 95%)		NNTB 8 (NNTB 3 a infinito a NNTB 11)*	3 (2 a 6)
Variable Secundaria 1			
Necesidad de HD o HF durante el ingreso			
N (%)	9 (30%)	3 (10%)	0 (0%)
RAR (%) (IC 95%)	Referencia	20% (-1 a 40%)	30% (14 a 46%)
RRR (%) (IC 95%)		68% (-8 a 90%)	100% (indeterminado)
NNT (IC 95%)		5 (3 a 112)	4 (3 a 8)
Variable Secundaria 2			
Mortalidad intrahospitalaria (todas de causa cardio-vascular)			
N (%)	6 (20%)	3 (10%)	0 (0%)
RAR (%) (IC 95%)	Referencia	10% (-7 a 28%)	20% (6 a 54%)
RRR (%) (IC 95%)		52% (-76 a 87%)	100% (indeterminado)
NNT (IC 95%)		NNTB 10 (NNTB 4 a infinito a NNTB 14)*	5 (3 a 18)

Efectos Secundarios

No se describen efectos adversos relacionados con la intervención

*Ver Nota metodológica: Intervalo de confianza del número necesario para tratar (E. García López). *Nefrología*; 2006(Supl 5):33. http://www.senefrobre.org/notas_metodologicas_publico.asp, 16 de noviembre de 2006.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Alta eficacia de la hemofiltración para prevenir la nefrotoxicidad asociada a contrastes yodados en pacientes con ERC estadio 4, sólo efectiva si se inicia pre-procedimiento. El efecto es atribuido a hidratación controlada de alto volumen.

CLASIFICACIÓN

Nefrotoxicidad or contrastes yodados. Hemofiltración profiláctica en ERC grado 4 K/DOQI.
Nivel de evidencia: 1b. Grado de recomendación: D

COMENTARIOS

La intervención aplicada no sólo difería en la utilización de hemofiltración ya que se utilizaron diferentes pautas de hidratación forzada endovenosa entre los grupos: hidratación pre y post en el grupo control, sólo pre en el grupo de hemofiltración post-procedimiento y ninguna en el grupo de hemofiltración pre y post. Con respecto a la variable primaria de resultado, es decir el incremento del 25% de la creatinina sérica, no se especifica claramente en qué tiempo se analizan las diferencias, aunque la principal crítica al estudio es que la variable de resultado está influenciada por la intervención realizada, lo que cuestiona la validez de los resultados.

Se realiza un análisis multivariable con regresión logística ajustando por los diferentes factores de riesgo de desarrollar nefrotoxicidad asociada al contraste yodado, aunque no se incluyeron 2 de los más importantes como son la presencia de DM y una FEVI reducida, si bien estos datos estaban disponibles para todos pacientes de cada grupo. Sin embargo, sí se encuentra una menor proporción de necesidad de HD y/o

HF durante el ingreso y una menor mortalidad global, ambas sólo estadísticamente significativa en el grupo de hemofiltración pre y post con respecto a los controles. Este último es el hallazgo más sorprendente y, a nuestro juicio, relevante de este estudio, aunque no constituía el objetivo primario ni estaba dimensionado para mostrar estas diferencias, quizá alcanzada por la tasa tan elevada de mortalidad (20%) en los controles, superior a lo publicado en la literatura (14%) (1). No se justifica la explicación fisiopatológica ofrecida por los autores para el efecto observado, que atribuyen a hidratación controlada de alto volumen, ya que el procedimiento de hemofiltración se realizó con balance neutro (*ver nota clínica*²).

Referencias:

1. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103: 368-375.

CONCLUSIONES de los REVISORES

Dado que el beneficio clínico es marginal y que su implementación es compleja y costosa, no se recomienda la utilización rutinaria de la hemofiltración para la prevención de la nefrotoxicidad asociada a contrastes yodados.

NOTAS METODOLÓGICAS

1. INTERVALO DE CONFIANZA DE LA REDUCCIÓN RELATIVA DEL RIESGO (F. García López)

Con objeto de indicar su precisión o dispersión, todas las medidas de efecto deben acompañarse de su correspondiente intervalo de confianza. Esto se aplica también a la reducción relativa del riesgo, que es la reducción proporcional en la frecuencia o tasa de sucesos desfavorables en el grupo experimental en comparación con el grupo control. La reducción relativa del riesgo no es más que el complementario del riesgo relativo o de la tasa de riesgos, es decir, la diferencia entre la unidad y el riesgo relativo, de modo que cuanto mayor sea la reducción relativa del riesgo mayor beneficio tendrá una determinada intervención. Por lo general, se suele expresar en porcentaje. Al igual que el estimador de la reducción relativa del riesgo, sus intervalos de confianza se calculan mediante la fórmula $1 - LC$, o $(1-LC)*100$ si los expresamos en porcentaje, en donde LC son los límites de confianza, inferior y superior, del riesgo relativo. El riesgo relativo es una medida multiplicativa, por tanto su error estándar y el intervalo de confianza se calculan en escala logarítmica. En la fórmula habitual para el cálculo del error estándar, según el método de Katz, se calcula el inverso del número de sucesos del grupo expe-

perimental y del grupo control. Si el número de sucesos es 0, su inverso es infinito y los límites de confianza son menos y más infinito, es decir no son informativos, son indeterminados. Sin embargo, cuando el número de sucesos es pequeño en relación con el conjunto de la muestra (con una frecuencia inferior al 10%) o la tasa de sucesos es baja, y la muestra es suficientemente grande (de al menos 30 sujetos por grupo), el intervalo de confianza de la reducción relativa del riesgo se puede calcular mediante otro método basado en la distribución de Poisson, descrito por Ederer y Mantel. En este caso, se puede calcular un intervalo de confianza no indeterminado a condición de que haya algún suceso en alguno de los grupos, o en el grupo control o el grupo experimental. La hoja de cálculo que se muestra en la página web (www.senefrobe.org) incorpora estos cálculos.

REFERENCIAS

Kahn HA, Sempos CT. Statistical methods in epidemiology. 1989: Oxford, Oxford University Press, 56-64.
Sklo M, Nieto J. Epidemiología intermedia: conceptos y aplicaciones. 2003: Madrid, Díaz de Santos, 379-383.

NOTAS CLÍNICAS

2. HEMOFILTRACIÓN EN LA PROFILAXIS DE LA NEFROTOXICIDAD POR CONTRASTES YODADOS (V. Barrio)

La aplicación de esta técnica a la práctica clínica es, cuando menos, cuestionable, ya que la hemofiltración es un procedimiento costoso, con altos requerimientos de recursos materiales y humanos, no exento de potenciales complicaciones, y cuya efectividad queda en entredicho dados los resultados del estudio actual y de un ensayo previo (1) del mismo grupo, que adolece de las mismas limitaciones metodológicas. Tampoco ha resultado de utilidad, según 2 ensayos clínicos controlados (2, 3), la realización de hemodiálisis profiláctica tras el procedimiento angiográfico para quitar de la circulación el contraste yodado ni la realización de hemodiálisis para la prevención de la sobrecarga de volumen en pacientes en programa de hemodiálisis periódica (4).

REFERENCIAS

1. Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Eng J Med* 2003; 349: 1333-1340.
2. Vogt B, Ferrari P, Schonholzer C. Prophylactic haemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001; 111: 692-698.
3. Lehnert T, Keller E, Gondolf K. Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 356-360.
4. Hamani A, Petitclerc T, Jacobs C, Deray G. Is dialysis indicated immediately after administration of iodinated contrast agents in patients on haemodialysis? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1052-1053.

¿Es la asociación de tacrolimus y sirolimus igual a la de tacrolimus y MMF en la prevención del rechazo agudo?




S. Vitko, Z. Wlodarczyk, L. Kyllonen, Z. Czajkowski, R. Margreiter, L. Backman, F. Perner, P. Rigotti, B. Jaques, D. Abramowicz, M. Kessler, J. Sánchez-Plumed, L. Rostaing, R. S. Rodger, D. Donati, Y. Vanrenterghem on behalf of the TERRA Study Group


Tacrolimus combined with two different dosages of sirolimus in kidney transplantation: Results of a multicenter study. *Am Journal of Transplantation* 2006; 6: 531-538


Análisis crítico: A. Fernández Rodríguez¹ / J. Zamora²


¹Servicio de Nefrología y ²Unidad de Bioestadística. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.


 **Tipo de Diseño y Seguimiento:** Ensayo clínico aleatorizado, controlado, en grupos paralelos, multicéntrico. Tiempo de seguimiento: 6 meses.


 **Asignación:** Oculta.


 **Enmascaramiento:** Una vez producida la asignación el estudio fue abierto para enfermos y médicos.

 **Ámbito:** Atención Hospitalaria en 75 centros de Europa y Australia.

 **Pacientes:** 977 pacientes adultos, trasplantados renales, de bajo riesgo inmunológico, sin hiperlipemia pretrasplante Aleatorización a tres grupos de tratamiento:
I) Tacrolimus y Sirolimus (grupo experimental I)
II) Tacrolimus y Sirolimus (grupo experimental II)
III) Tacrolimus y MMF (grupo control).

 **Intervención:** Grupo experimental I: tacrolimus 0,2 mg/Kg y sirolimus 0,5 mg. Grupo experimental II: tacrolimus 0,2 mg/Kg y sirolimus 2 mg. Grupo control: tacrolimus 0,2 mg/Kg y MMF 1 g. Ningún paciente recibió terapia de inducción. Prednisona 500 mg en el día 0, 125 mg en el día 1, 20 mg hasta el día 14, 10 mg hasta el día 42 y 5 mg en adelante.

 **Variables de resultado:** Principal: Incidencia de rechazo agudo probado con biopsia a los 6 meses
Secundarias: Supervivencia del paciente e injerto
Variables habituales de seguridad.

 **Tamaño muestral:** El estudio se diseñó para demostrar la no inferioridad de los grupos experimentales con respecto al control asumiendo como igualdad hasta un 10% de diferencia en la tasa de rechazo agudo (*ver nota metodológica*: Ensayo de superioridad y de no-inferioridad, J. Zamora, *Nefrología*; 2006(Supl 5):37. http://www.senefrobe.org/notas_metodologicas_publico.asp, 16 de noviembre de 2006.)

Financiación: Fujisawa GMBH, Munich, Germany

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos: No hay diferencias apreciables en edad, sexo, raza, edad del donante, tiempo de isquemia fría, incompatibilidades HLA, diabetes pretrasplante ni hiperlipemia pretrasplante (tratamiento con estatinas)

	Grupo Experimental I N = 325	Grupo Experimental II N = 325	Grupo Experimental III N = 327
Rechazo agudo probado con biopsia a los seis meses			
Pacientes perdidos n (%)	49 (15,1 %)	70 (21,5 %)	48 (14,7 %)
Pacientes con evento n (%)	82 (25,8 %)	51 (15,7 %)	73 (22,3 %)
RAR (%) (IC 95%)	-2,9 (-9,4 a 3,6)	6,6 (0,6 a 12,6)	
RR (IC 95%)	1,13 (0,86 a 1,49)	0,70 (0,51 a 0,97)	
NNT (IC 95%)	NNT 35 (NNT 11 a infinito a NNT 28)*		

Efectos adversos

Hiperlipidemia

Pacientes con evento n (%)	63 (19,4)	78 (24)	36 (11)
RAR (%) (IC 95%)	-8,4 (-13,9 a -2,9)	-13 (-19 a -7)	

Hipertensión

Pacientes con evento n (%)	48 (14,8)	50 (15,4)	30 (9,2)
RAR (%) (IC 95%)	-5,6 (-10,6 a -0,6)	-6,2 (-11,2 a -1,2)	

Diarrea

Pacientes con evento n (%)	37 (11,4)	34 (10,5)	59 (18)
RAR (%) (IC 95%)	7 (1-12)	8 (2-13)	

Linfocele

Pacientes con evento n (%)	14 (4,3)	28 (8,6)	13 (4)
RAR (%) (IC 95%)	-8 (-127 a 48)	-4,6 (-8,4 a -0,9)	

Alteración del metabolismo de la glucosa (de novo)

Pacientes con evento n (%)	54 (16,6)	80 (24,6)	64 (19,6)
RAR (%) (IC 95%)	3 (-2,9 a 8,9)	-5 (-11,4 a 1,3)	

*Ver Nota metodológica: Intervalo de confianza del número necesario para tratar (F. García López). *Nefrología*; 2006(Supl 5):33. http://www.senefrobe.org/notas_metodologicas_publico.asp, 16 de noviembre de 2006.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La incidencia de rechazo agudo es menor en el grupo en el que se asocia tacrolimus a 2 mg de sirolimus, aunque en este grupo hay una tasa mayor de efectos adversos (linfocele e hiperlipidemia)

CLASIFICACIÓN

Trasplante renal. Inmunosupresión. Rechazo agudo. Nefropatía crónica del injerto. Ensayo controlado aleatorizado. Nivel de evidencia: 2b. Grado de recomendación: C

COMENTARIOS

La incidencia de rechazo agudo continua siendo motivo de preocupación en la comunidad científica internacional. En este estudio multicéntrico, realizado con una amplia muestra de pacientes trasplantados renales (de los que se excluyen los pacientes con hiperlipidemia severa e hiperimmunizados) se plantea de nuevo esta cuestión. En esta ocasión se compara la asociación de tacrolimus y MMF con la de sirolimus y MMF (en dosis fijas de 0,5 y 2 mg de sirolimus).

Además, se evalúa de manera bastante detallada la incidencia de efectos adversos posiblemente relacionados con los fármacos en cada uno de los grupos. Concretamente la incidencia de diarrea, hiperlipidemia, aparición de linfocite, HTA, leucopenia e infecciones en cada uno de los grupos y la evolución de la función renal.

La incidencia de rechazo agudo a los seis meses post-trasplante es igual en el grupo de pacientes en el que se utiliza sirolimus 0,5 mg y tacrolimus que en la rama control con MMF y está en ambos casos entre el 20 y 25%. En el grupo de pacientes con sirolimus a dosis más altas y tacrolimus la incidencia de rechazo agudo es menor (15,7%). Estas tasas son aceptables, si se considera que ningún paciente recibió tratamiento de inducción asociado.

La cuestión planteada por los autores parece inicialmente resuelta. La asociación de tacrolimus y sirolimus a dosis de 2 mg demuestra no inferioridad estadística en la incidencia de

rechazo agudo a los seis meses posttrasplante.

Sin embargo, el grupo de pacientes tratado con esta asociación tiene un mayor porcentaje de pacientes que abandonan el estudio, debido fundamentalmente a efectos adversos y una tasa más alta de linfocite e hiperlipemia.

Por otra parte, en el grupo control hay mayor incidencia de diarrea y leucopenia. La incidencia de anemia no se evalúa.

No hay diferencias significativas en la aparición de alteraciones en el metabolismo de la glucosa entre el grupo de sirolimus 2 mg y tacrolimus y el grupo control (24,6% y 19,6%), pero el porcentaje de pacientes que requiere insulina es mayor en el grupo que recibe 2 mg de sirolimus.

En este estudio queda claro que la asociación de sirolimus, en dosis de 2 mg/dl, a tacrolimus a dosis ajustada según niveles en sangre es igual a la asociación de tacrolimus y MMF en la incidencia de rechazo agudo y supervivencia del injerto y paciente. Asimismo, queda establecido que existe un perfil de efectos adversos diferente en los grupos de sirolimus que en los grupos de MMF.

En este diferente perfil, no queda incluida la función del injerto, que fue igual en los tres grupos, sin que se haya detectado clínicamente en este estudio una potenciación de la nefrotoxicidad habitual en los anticalcineurínicos con las bajas dosis de sirolimus usadas. El tiempo de seguimiento es corto para establecer conclusiones a más largo plazo.

CONCLUSIONES de los REVISORES

Estudio metodológicamente correcto, aunque con intervalos de confianza amplios y pérdidas de seguimiento superiores al 15%, que muestra la igualdad de la asociación de sirolimus y tacrolimus con la asociación de tacrolimus y MMF en la incidencia de rechazo agudo a los seis meses. Hay un diferente perfil de toxicidad con cada una de las asociaciones.

¿La asociación de sirolimus a un anticalcineurínico es superior a la asociación con MMF?



G. Ciancio, G. W. Burke, J. J. Gaynor, P. Ruiz, D. Roth, W. Kupin, A. Rosen, J. Miller

A randomized long-term trial of tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate versus cyclosporine/sirolimus in renal transplantation: three-year analysis. *Transplantation* 2006; 81: 845-852

Análisis crítico: A. Fernández Rodríguez¹ / J. Zamora²

¹Servicio de Nefrología y ²Unidad de Bioestadística Clínica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.



Tipo de Diseño y Seguimiento: Estudio aleatorizado, controlado en tres grupos paralelos, un solo centro. Tiempo de seguimiento: 36 meses.



Asignación: Oculta.



Enmascaramiento: Una vez producida la asignación el estudio fue abierto para enfermos y médicos.



Ámbito: Atención Hospitalaria en un centro de Estados Unidos (*Miami Veterans Affairs Medical Center*).



Pacientes: 150 pacientes trasplantados renales adultos de bajo riesgo inmunológico, distribuidos en tres grupos: A: Tacrolimus-Sirolimus, B: Tacrolimus- MMF, C: Ciclosporina-Sirolimus.



Intervención: Grupo A: Tacrolimus 0,2 mg/Kg/día. Introducción tardía si había función renal retrasada (FRR) y sirolimus 4 mg de inicio. Ajuste posterior para mantener niveles de sirolimus de 8 ng/mL.

Grupo B: Tacrolimus 0,2 mg/Kg/día. Introducción tardía si FRR y MMF 2 g/día.

Grupo C: Ciclosporina 10 mg/Kg/día. Introducción tardía si FRR y sirolimus 4 mg de inicio. Ajuste posterior para mantener niveles de 8 ng/mL. Daclizumab 1 mg/Kg 5 dosis la primera pretrasplante y después cada dos semanas.

Esteroides asociados en los tres grupos en iguales dosis. A efectos de análisis crítico consideramos grupo control al grupo B (sin sirolimus). Análisis por intención de tratar en la variable primaria.



VARIABLES DE RESULTADO: Principal: Rechazo agudo al año y a los tres años. Secundarias: Incidencia de nefropatía crónica del injerto, función renal al año y a los tres años, diabetes y dislipemia.



Tamaño muestral: Se estimaron necesarios 50 pacientes por grupo pero no se especifica cómo se hizo el análisis de calculo muestral.

Promoción: National Institutes of Health, Miami Veterans Affairs Medical, Astellas Pharma US, Roche Laboratories y Wyeth.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos: No hay diferencias significativas en edad, sexo, raza, causa de enfermedad renal, tiempo de isquemia fría, incompatibilidades HLA, título de anticuerpos, pretrasplante y tipo de donante. En la rama B la edad del donante cadáver es mayor y hay más receptores diabéticos.

	Grupo A N = 50	Grupo C N = 50	Grupo control B N = 50
Rechazo agudo al año			
Pacientes perdidos n, (%)	16 (32%)	18 (36%)	3 (6%)
Pacientes con evento n, (%)	2 (4%)	6 (12%)	2 (4%)
RAR (%) (IC 95%)	0% (-8% a 8%)	-8% (-19% a 3%)	
RRR (%) (IC 95%)	0% (-100% a 85%)	-200% (-100% a 36%)	
NNT (IC 95%)	Infinito (NNTB 14 a infinito a NNTH 14)*	NNTH13 (NNTH 6 a infinito a NNTB 40)*	
Rechazo agudo a los tres años			
Pacientes perdidos n, (%)	28 (56%)	33 (66%)	8 (16%)
Pacientes con evento n, (%)	13 (26%)	10 (20%)	5 (10%)
RAR (%) (IC 95%)	-16% (-31% a -1%)	-10 (-24% a 4%)	
RR (%) (IC 95%)	2,6 (1 a 6,75)	2 (0,74 a 5,43)	
NNT (IC 95%)	NNTH 7 (4 a 79)	NNTH10 (NNTH 5 a infinito a NNTB 26)*	
Nefropatía crónica del injerto a los tres años			
Pacientes perdidos n, (%)	28 (56%)	33 (66%)	8 (16%)
Pacientes con evento n, (%)	25 (50%)	22 (44%)	17 (34%)
RAR (%) (IC 95%)	-16% (-137% a 9%)	-10% (-29% a 9%)	
RR (%) (IC 95%)	1,47 (0,91 a 2,37)	-29 (-113 a 21)	
NNT (IC 95%)	NNTH 7 (NNTH 3 a NNTB 33)*	NNTH10 (NNTH 4* a NNTB 12)*	
Diabetes postrasplante a los tres años			
Pacientes perdidos n, (%)	28 (56%)	33 (66%)	8 (16%)
Pacientes con evento n, (%)	11 (22%)	31 (62%)	4 (8%)
RAR (%) (IC 95%)	-14% (-28% a 0%)	-54% (-69% a -39%)	
RR (%) (IC 95%)	2,75 (0,94 a 8,06)	7,75 (2,95 a 20,34)	
NNT (IC 95%)	NNTH 8 (4 a 365)	NNTH 2 (2 a 3)	

*Ver Nota metodológica: Intervalo de confianza del número necesario para tratar (F. García López). *Nefrología*; 2006(Supl 5):33. http://www.senefrobe.org/notas_metodologicas_publico.asp, 16 de noviembre de 2006.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

A las dosis usadas hay una tendencia a menos alteraciones endocrinas y menos episodios de rechazo comparando la asociación de MMF y Tacrolimus con Sirolimus – Tacrolimus y Sirolimus –Ciclosporina.

CLASIFICACIÓN

Trasplante renal. Inmunosupresión. Rechazo agudo. Nefropatía crónica del injerto. Ensayo controlado aleatorizado. Nivel de evidencia: 4. Grado de recomendación: D

COMENTARIOS

Se trata de un estudio abierto, aleatorizado, controlado y unicéntrico con un diseño a tres ramas en el que se comparan dos pautas con anticalcineurínicos y rapamicina (una con ciclosporina y otra con tacrolimus) con la asociación de tacrolimus y MMF después de tres años de seguimiento.

El estudio es de gran interés clínico puesto que compara tres pautas de diferente perfil inmunosupresor y nefrotóxico y muestra datos de tres años de seguimiento.

A pesar de ello, una lectura crítica de los datos matiza muchos de los hallazgos comentados en el texto.

En el análisis estadístico realizado por los autores no se usa una rama control fija a lo largo del estudio y cada una de las ramas se comparara de forma independiente o asociada con las ramas restantes en función de los resultados obtenidos a lo largo del estudio. (*ver nota metodológica*¹).

A efectos del análisis crítico de los datos, hemos considerado oportuno elegir como rama control la asociación de MMF y tacrolimus (que está ampliamente extendida como medicación inmunosupresora habitual en el trasplante renal) y compararla de manera independiente con la asociación de ciclosporina y sirolimus y la de tacrolimus y sirolimus, que han sido consideradas en esta revisión como dos grupos experimentales.

No hemos encontrado ninguna diferencia importante ni en la incidencia de rechazo agudo al año ni en la de nefropatía cró-

nica del injerto histológicamente probada a los tres años en las ramas que asocian anticalcineurínico y sirolimus en comparación con tacrolimus y MMF. La incidencia de rechazo agudo a los tres años es superior en el grupo tratado con tacrolimus y sirolimus en relación al grupo tratado con tacrolimus y MMF, a pesar de que en estos dos grupos la incidencia de rechazo agudo al año es idéntica.

La incidencia de diabetes mellitus es claramente superior en el grupo que asocia ciclosporina y sirolimus y levemente superior en el de tacrolimus y sirolimus, siempre en comparación con tacrolimus y MMF.

Finalmente, comentamos un dato que tiene trascendencia clínica y que alcanza diferencias estadísticamente significativas en las dos ramas experimentales con respecto al grupo control y es el número de pacientes que han cambiado de tratamiento o discontinuado en cada una de las ramas, que es claramente inferior en el grupo control, lo que sugiere una mayor adherencia o tolerancia a esta asociación de fármacos. Lamentablemente, los autores no explican en el texto los motivos de cambio de protocolo o de pérdida de seguimiento, por lo que este dato que resulta a todas luces relevante no queda suficientemente aclarado en el estudio y esta asimetría en el número de pérdidas podría invalidar algunas de las conclusiones del estudio.

CONCLUSIONES de los REVISORES

Estudio que plantea una pregunta de gran interés clínico en trasplante renal como es el contraste entre la asociación de un anticalcineurínico con MMF o sirolimus. Sin embargo, las deficiencias en el tamaño muestral, en el análisis de los datos y el importante número de pacientes con violaciones del protocolo perdidos en el estudio imposibilitan una respuesta adecuada.

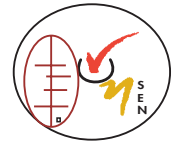
NOTAS METODOLÓGICAS

1. ANÁLISIS DE SUBGRUPOS "A POSTERIORI". (J. Zamora)

En el caso más simple, un ensayo clínico se diseña para realizar la comparación entre dos intervenciones terapéuticas. Esta comparación se realiza acerca de una variable principal, generalmente de eficacia, (*outcome* principal) aunque es frecuente definir objetivos secundarios en los que se comparan otras variables de eficacia o de seguridad. Aunque este es el diseño clásico, es frecuente encontrar en las publicaciones de ensayos clínicos variaciones de este esquema básico general. Una de estas variaciones, observada cada vez con más frecuencia, es la realización de **análisis de subgrupos**. Estos análisis consisten en realizar la misma comparación primaria del ensayo pero en distintos grupos de pacientes. Es una práctica interesante pero muy problemática y frecuentemente supone un uso abusivo. Debe distinguirse entre aquellas comparaciones planteadas *a priori*

y tenidas en cuenta en el diseño del ensayo para el cálculo del tamaño muestral, de las comparaciones realizadas *a posteriori*, cuyo riesgo de resultar en significaciones espurias es alto y por lo que su interpretación debe realizarse desde una óptica inductiva más que deductiva. Este problema también aparece en la realización de múltiples comparaciones dentro de un mismo ensayo, como en el caso de los *análisis interim* o en los análisis de múltiples variables en el mismo ensayo. El nivel de significación estadística debe ajustarse para amortiguar el efecto de realizar múltiples comparaciones en distintos subgrupos. Por último, para comparar si la eficacia de las intervenciones es distinta entre distintos subgrupos deben realizarse pruebas estadísticas formales de existencia de interacción. La interpretación, en cualquier caso debería sustentarse evaluando los intervalos de confianza de los efectos más que los propios valores p.

La hemodiálisis con baja temperatura del líquido de diálisis ¿disminuye la incidencia de hipotensión sintomática?



N. M. Selby, C. W. McIntyre

A systematic review of the clinical effects of reducing dialysate fluid temperature. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1883-1898

Análisis crítico: C. Quereda / J. L. Teruel

Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Contexto: La hipotensión intradiálisis todavía constituye un problema bastante frecuente.

Objetivo: Evaluar la influencia de la disminución de la temperatura del líquido de diálisis sobre la incidencia de hipotensión intradiálisis, evolución de la tensión arterial, síntomas de frío y adecuación de diálisis.

Fuentes de datos: Registro central de ensayos clínicos de la Colaboración Cochrane; Medline 1966-2005; Embase (hasta 2005); CINAHL. Índices de las revistas *J Am Soc Nephrol*, *Kidney Int*, *Am J Kidney Dis* y *Nephrol Dial Transplan*. Bases internacionales de registro de ensayos clínicos: National Research Register UK; Clinical Trials.gov; Current Controlled Trials; European Clinical Trial Database (se incluyeron los ensayos de los que se obtuvo información fiable, publicados o no). Revisión manual de listas bibliográficas de los principales trabajos.

Selección de estudios: a) Tipo de estudios incluidos: estudios prospectivos con diseño de ensayo clínico controlado y aleatorizado, enmascarados o no. b) Tipo de intervención: estudios que comparan un grupo control tratado con sesiones de hemodiálisis estándar (utilizando bicarbonato como tampón) con un grupo experimental en el que se reduce la temperatura del líquido de diálisis con cualquier técnica (reducción fija de la temperatura a un valor determinado, uso de dispositivos de control de temperatura para realizar diálisis isotérmica o balance calórico negativo). c) Participantes: enfermos adultos (>18 años) estables en programa de hemodiálisis periódica. Se incluyen tanto los estudios realizados en pacientes con una alta incidencia de hipotensión sintomática intradiálisis como en cohortes no seleccionadas. d) Variables de resultado; Primarias: 1) frecuencia de hipotensión intradiálisis; 2) cambio de tensión arterial durante la diálisis; 3) frecuencia y severidad de la sensación de frío; 4) eficacia de la diálisis: KT/V_{urea} e índice de reducción de urea (IRU). Secundarias: 1) cambios en hemodinámica sistémica; 2) temperatura corporal. Tipo de estudios excluidos: los practicados en hemodiálisis con acetato; hemodiálisis con dispositivos que aumentan la convección; literatura escrita en idioma distinto del inglés.

Extracción de datos: Los artículos fueron seleccionados y evaluados independientemente por los dos autores, usando un formato definido previamente. Las diferencias se resolvieron por consenso.

Evaluación de la calidad: La ocultación de la asignación se evaluó con el sistema de puntuación Cochrane y la calidad global con la escala de Jadad. Se analizaron factores clínicos de confusión (estabilidad de los pacientes, volumen de ultrafiltrado, etc). Los trabajos de baja calidad y las reiteraciones fueron excluidos del análisis.

Promoción: Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés.

SÍNTESIS DE DATOS

Se identificaron 112 referencias en forma de resumen, de las que se revisaron 64 en texto completo, siendo finalmente seleccionados 22 ensayos, todos ellos de diseño cruzado y de corta duración, por cumplir los criterios de inclusión y de calidad. Se produjo la agregación y análisis estadístico de los trabajos seleccionados que reunían criterios de homogeneidad clínica, calidad y formato de presentación de resultados.

Hipotensión sintomática (%)		TAM post-HD (mmHg)		Δ TA durante HD (mmHg)		Síntomas de frío (%)	
n	RR (IC 95%)	n	DMP (IC 95%)	n	DMP (IC 95%)	n	RR (IC 95%)
8	7,09 (5,34 a 8,85) ^a	10	11,32 (7,67 a 14,97) ^b	7	7,14 (4,88 a 9,40) ^b	6	1,98 (0,38 a 3,57) ^c

a = el resultado favorece al grupo experimental (diálisis fría), tanto en trabajos con descenso fijo de temperatura, como en los que utilizan dispositivos automáticos de control térmico;

b = el resultado favorece al grupo experimental, en trabajos con descenso fijo de temperatura y en el conjunto del grupo, pero la diferencia no es significativa con dispositivos automáticos de control térmico.

c = en trabajos con descenso fijo de temperatura en el grupo experimental y en el conjunto del grupo se observa una mayor proporción de síntomas de frío estadísticamente significativa, pero la diferencia no es significativa con dispositivos automáticos de control térmico.

La descripción del síntoma "sensación de frío" no se realiza con precisión en muchos trabajos, refiriéndose un amplio rango de incidencia (0-75%). Sin embargo, la mayoría describe que la sesión de diálisis era bien tolerada y, cuando se producía, la sensación de frío no era muy intensa.

Eficacia de la diálisis: 6 trabajos utilizan el KT/V_{urea} y 2 el índice de reducción de urea. Ningún trabajo muestra diferencias en la adecuación de la diálisis, lo que se confirma con el metanálisis de los mismos.

n = número de trabajos incluidos; TAM = tensión arterial media; HD = hemodiálisis; Δ TA = cambio de tensión arterial pre-post HD

RR = razón de riesgos o riesgo relativo; DMP = diferencia de medias ponderada

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La reducción de la temperatura del líquido de diálisis constituye una intervención adecuada para reducir la hipotensión intradiálisis y no modifica la eficacia del procedimiento. No está bien definida la frecuencia y severidad del síntoma frío.

CLASIFICACIÓN

Hemodiálisis. Síntomas en hemodiálisis. Hipotensión sintomática. Temperatura fría del dializado. Hemodiálisis fría. Hemodiálisis isotérmica. Revisión sistémica. Nivel de evidencia: 1a. Grado de recomendación: A

COMENTARIOS

La hipotensión sintomática durante la hemodiálisis es un fenómeno frecuente (10-30% de las sesiones), especialmente en población con factores de riesgo (diabéticos, ancianos) (*ver nota Clínica*¹). La eficacia del enfriamiento del líquido de diálisis para disminuir la incidencia de esta complicación fue descrita por primera vez en el año 1981 y desde entonces se han producido numerosos trabajos sobre el tema, muchos ofreciendo conclusiones semejantes. Sin embargo, el uso de esta intervención no se ha generalizado, probablemente por desconfiarse de su eficacia o por miedo a la tolerancia al mismo. Por eso la realización de esta revisión sistemática es muy pertinente.

El diseño del estudio define sus objetivos con precisión, en términos de población en estudio, intervención analizada y variables de resultado. La estrategia de búsqueda e inclusión de trabajos y la evaluación de los mismos es exhaustiva y garantiza la inclusión de toda la literatura producida con criterios de calidad.

Con todos estos criterios al final seleccionan 22 trabajos, que en conjunto, presentan problemas metodológicos que son muy frecuentes en nuestra especialidad. De los ensayos incluidos, sólo uno tenía una ocultación adecuada de la distribución aleatoria. Además, los ensayos adolecen de un tamaño de muestra pequeño y de falta de enmascaramiento (alegando problemas logísticos) que, indudablemente, pueden ser una fuente importante de sesgos de información y observación. Por otra parte, el nivel de temperatura seleccionada y la sistemática de recogida y exposición de las variables es heterogénea por lo que no puede decidirse cuál sería la temperatura ideal a seleccionar en términos de beneficio / riesgo. Todos los trabajos están realizados durante pocas diálisis y ninguno de ellos analiza el importante tema del resultado clínico del procedimiento a largo plazo. Tampoco se comparan directamente distintas técnicas como la disminución fija de la temperatura a un nivel fijo o la diálisis isotérmica mediante dispositivos automáticos de control de la temperatura.

Un aspecto relevante es que todos los trabajos incluidos en esta revisión sistemática fueron ensayos controlados aleatorizados de diseño cruzado, es decir, el diseño en el cual todos los par-

ticipantes reciben sucesivamente, en un orden aleatorio, las dos intervenciones previstas, a diferencia del diseño paralelo, en donde cada paciente recibe un tratamiento distinto. Este diseño presenta ventajas apreciables, como que cada sujeto actúa como su propio control, de modo que se controlan mejor los factores de confusión, y que requieren tamaños de muestra menores. Sin embargo, el problema con los ensayos de diseño cruzado es que, por lo general, son de escasa calidad, como se aprecia en esta revisión sistemática y, además, plantean consideraciones especiales cuando son objeto de un metanálisis, provenientes, sobre todo, por la disparidad de la descripción de los resultados por los ensayos individuales. En este trabajo, los autores no dan ninguna información acerca de cómo procesaron esos cálculos (*ver nota metodológica*²).

El análisis de los resultados agregados muestra un claro beneficio de la intervención en términos de estabilidad hemodinámica, mucho más claro en los trabajos que producen un descenso fijo de la temperatura, aunque también evidente en lo referente a disminución de los episodios de hipotensión sintomática en los que utilizan sistemas de control automático de la temperatura. Sin embargo, la agregación de los datos de los ensayos en medidas sumarias adolece de una enorme heterogeneidad, es decir, de una variabilidad importante en los resultados de los diversos ensayos incluidos en el efecto del enfriamiento del líquido de diálisis sobre la incidencia de episodios de hipotensión, no así en el resto de variables de resultado. Si bien, a pesar de dicha heterogeneidad entre los distintos resultados, todos ellos van en el mismo sentido de favorecer al grupo de enfriamiento del líquido de diálisis, aunque sus magnitudes difieren.

Las conclusiones en relación a la sintomatología inducida por el procedimiento son menos consistentes porque la mayoría de los trabajos no gradúan la sensación de frío. Sin embargo, en la mayor parte de los casos, se destaca la buena tolerancia al procedimiento. Este es, sin duda, uno de los principales aspectos pendientes de dilucidar; junto a la determinación de la temperatura ideal del dializado, el estudio de la diálisis isotérmica y las consecuencias clínicas a medio-largo plazo de las hemodiálisis realizadas con baja temperatura del dializado.

CONCLUSIONES de los REVISORES

Las hemodiálisis realizadas con baja temperatura del dializado mejoran la estabilidad hemodinámica y disminuyen la prevalencia de hipotensión sintomática. No obstante, existen lagunas de conocimiento en relación a su tolerabilidad y resultado clínico a medio plazo.

NOTAS CLÍNICAS

1. EL PROBLEMA DE LA HIPOTENSIÓN EN HEMODIÁLISIS (J. L. Teruel Briones)

A pesar de los avances logrados en el tratamiento con hemodiálisis, la frecuencia de episodios de hipotensión sintomática no ha disminuido en los últimos 10 años. La hipotensión sintomática es la complicación más frecuente de la hemodiálisis crónica (suele observarse en el 25% de todas las sesiones), afecta a la calidad de vida del enfermo y su aparición es factor de riesgo de mortalidad¹.

Se han propuesto diferentes medidas preventivas para disminuir la incidencia de los episodios de hipotensión sintomática. El aumento de la concentración de sodio en el baño de diálisis (de forma constante o en perfil descendente) y el descenso de la temperatura del mismo, son las que han mostrado mayor beneficio². La eficacia de ambos procedimientos es similar. El aumento de la concentración

de sodio en el baño de diálisis está limitado por la posibilidad de provocar aumento de la sensación de sed y de la ganancia de peso y aparición de hipertensión post-diálisis. Teniendo en cuenta que la disminución paulatina de la temperatura del baño suele ser bien tolerada, tal vez constituya la medida inicial a aplicar en los enfermos con una alta incidencia de episodios de hipotensión sintomática.

REFERENCIAS

1. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. State of the science: Novel and controversial topics in cardiovascular diseases. Intradialytic hypotension. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(Supl. 3): S76-S80.
2. Dheenan S., Henrich W.L.: Preventing dialysis hypotension: A comparison of usual protective maneuvers. *Kidney Int* 2001; 59: 1175-1181.

NOTAS METODOLÓGICAS

2. ENSAYOS CRUZADOS: PARTICULARIDADES DE SU INCLUSIÓN EN METANÁLISIS (F. García López)

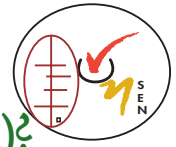
La inclusión de ensayos controlados cruzados en metanálisis plantea problemas específicos al carácter cruzado de los ensayos. Recordemos que el diseño cruzado consiste en que todos los participantes en un ensayo reciben sucesivamente todas las intervenciones que se estudian, en un orden aleatorio. La primera cuestión es si el diseño cruzado es apropiado para la pregunta de investigación que se quiere estudiar en la revisión sistemática o metanálisis. Se trata de una cuestión pertinente pues los diseños cruzados sólo se pueden aplicar a intervenciones que tengan una eficacia transitoria, que no dejen efectos duraderos después de su suspensión. La segunda cuestión, que es más de naturaleza estadística, tiene que ver con que, en los ensayos cruzados individuales, las medidas de respuesta de cada sujeto participante en el estudio a cada tratamiento están correlacionadas entre sí, no son independientes, debido a que son medidas que se practican en los mismos sujetos. No ocurre así en los diseños paralelos, en donde las respuestas a los tratamientos de sujetos distintos se pueden considerar independientes. Esto exige el empleo de técnicas estadísticas específicas, en particular, las técnicas para datos apareados, como la t de Student para datos apareados para la comparación de medias o la prueba de McNemar para la compara-

ción de proporciones. Cuando se hace un metanálisis de ensayos cruzados se tiene que tener en cuenta esta circunstancia y no efectuar el análisis como si los resultados de los ensayos individuales fueran los de ensayos paralelos, en cuyo caso los resultados podrían ser incorrectos. Lamentablemente, en muchos artículos no se describen con suficiente detalle los datos necesarios para proceder a efectuar el metanálisis y hay que imputarlos o solicitarlos a sus autores. Los ensayos cruzados pueden constituir el conjunto de los ensayos que componen el metanálisis o sólo una parte de él, junto con ensayos paralelos. En este último caso, según la naturaleza de la pregunta de investigación y de las características de los estudios, se debe evaluar si hacer metanálisis separados para los ensayos cruzados y paralelos o combinarlos en un único metanálisis.

REFERENCIA

- Elbourne DR, Altman DG, Higgins JP, Curtin F, Worthington HV, Vail A. Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 140-149.

¿La hemodiafiltración veno-venosa continua (HFVVC) es superior a la hemodiálisis intermitente (HDI) en términos de supervivencia para los enfermos con Fracaso Renal Agudo (FRA)?



C. Vinsonneau, C. Camus, A. Combes, M. A. Costa de Beauregard, K. Klouche, T. Boulain, J. L. Pallot, J. D. Chiche, P. Taupin, P. Landais, J. F. Dhainaut, for the Hemodiaf Study Group

Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2006; 368: 379-385

Análisis crítico: C. Quereda¹ / V. Barrio²

¹Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. ²Servicio de Nefrología. Hospital Fundación Alcorcón. Madrid.



Tipo de Diseño y Seguimiento: Estudio prospectivo, aleatorizado, multicéntrico con seguimiento de 90 días desde el inicio del fracaso renal agudo (FRA).



Asignación: Aleatorizada por bloques, estratificada por centro, realizada por ordenador central y comunicada telefónicamente.



Enmascaramiento: El tratamiento fue inevitablemente abierto para médicos y pacientes aunque también fue enmascarado para las personas que procesaron los resultados.



Ámbito: Veintiuna unidades de cuidados intensivos de hospitales universitarios o comunitarios en Francia.



Pacientes: Todos los casos debían cumplir los siguientes criterios de inclusión: 1) enfermos con FRA (creatinina superior a 310 mcmol/L o urea > 36 mmol/L; a los 8 meses de iniciado el protocolo se añadió el criterio oliguria, definido como diuresis < 320 ml después de 16 horas a pesar de adecuada hidratación); 2) necesidad de tratamiento renal sustitutivo; 3) síndrome de disfunción multiorgánica con un índice superior a 6 en el "Logistic Organ Dysfunction Score" (LOD score). Criterios de exclusión: embarazo; edad < 18 años, insuficiencia renal crónica (cr sérica ≤ 180 mcmol/L), FRA de etiología obstructiva o vascular, tratamiento con IECAs, alteraciones de la coagulación, "Simplified Acute Physiology Score" (SAPS) II ≤ 37 y estado moribundo o enfermedad concomitante con esperanza de vida < 8 días.



Intervenciones: Grupo 1: HDI, n = 184. En todos los casos se empleó un dializador con el mismo tipo de membrana que en grupo II (Nephral 550[®], AN69[®], o AN69 st[®]) de alta superficie (2 m²) y buffer bicarbonato; flujo de sangre al menos 250 ml/min; flujo de líquido de diálisis 500 ml/min, concentración de sodio 150 mmol/L, temperatura 35 °C. Grupo 2: HDFVVC, n = 175. Tratados con sistema PRISMA, con set predilucional AN 69 de 0,9 m² (Hospal[®]); flujo de sangre 120 ml/min o más; flujo de líquido de diálisis 500 ml/min o más, de hemodiafiltración 1.000 ml o más; cambio de membrana cada 48 h). Se proporcionaron guías clínicas a los grupos para garantizar la homogeneidad de los procedimientos (urea < 30 mmol/l en HDFVVC y reducción de urea > 65% en HDI) y conseguir el máximo de tolerancia y eficiencia diálítica. Se realizó análisis de los resultados por intención de tratar.



Variables de resultado: Primaria: Mortalidad a los 60 días. Secundarias: supervivencia a los 28 y 90 días, tiempo de estancia en UCI, duración del tratamiento sustitutivo, tiempo de recuperación del FRA y efectos adversos relacionados con los procedimientos.



Tamaño muestral: Se estimó en 240 enfermos por rama, para una diferencia de mortalidad del 15% (test de log-rank, alfa = 0,05 y beta = 0,10 para test de 2 colas, asumiendo 10% de pérdidas de seguimiento). Ajustado a 180 pacientes por grupo (para la misma diferencia de mortalidad entre grupos) tras la realización de un análisis intermedio a los 20 meses por el comité de seguridad y monitorización, al comprobar tasas de mortalidad superiores a las estimadas inicialmente.

Promoción: Los autores del diseño, elaboración y publicación manifiestan su independencia de la financiación del mismo (becas de Société de Réanimation de Langue Française y Hospal Inc., Lyon, France).

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos: No se observan diferencias entre los grupos en relación a la edad, sexo, peso, etiología o severidad del FRA, score SAP II o LOD, comorbilidad, sepsis, oliguria, ventilación mecánica o niveles de urea, creatinina o catecolaminas.

Variables de Resultado	Grupo 1 HDI (n = 184)	Grupo 2 HDFVVC (n = 175)
Primaria: Mortalidad 60 d	126 (68,5%)	118 (67,4%)
RAR (%) (IC 95%)	1,0% (-8,6% a 10,7%)	
RRR (%) (IC 95%)	2% (-14% a 15%)	
NNT (IC 95%)	NNTB 96 (NNTB 10 a infinito a NNTH 12)*	

Variables Secundarias

No se observaron diferencias significativas entre los grupos en relación a :

- Supervivencia (HDI vs HDFVVC, día 28: 41,8% vs 38,9%; día 90: 27,2% vs 28,5%)
- Tiempo (días) de tratamiento sustitutivo (media (IC 95%): 11 (8 a 13) vs 11 (8 a 14))
- Días de estancia en UCI (media, IC 95%): 20 (16 a 23) vs 19 (15 a 22)
- Días de estancia en Hospital (media, IC 95%): 30 (24 a 35) vs 32 (22 a 42)
- Concentración de urea (mmol/L) (media ± SD): 15,7 ± 7,5 vs 14,8 ± 9,1
- Ultrafiltración neta (ml/día) (media, IC 95%): 2.213 (2.141 a 2.285) vs 2.107 (2.211 a 2.223)

Efectos Secundarios

No hubo diferencias entre ambos grupos en hipotensión, sangrado, trombopenia, arritmias, hipoglucemias, hipofosforemia o infección de catéter. Sólo la hipotermia fue más frecuente en el grupo con HDFVVC que en HDI 17% vs 5% (p < 0,0005)

*Ver Nota metodológica: Intervalo de confianza del número necesario para tratar (E. García López). Nefrología; 2006(Supl. 5):33. http://www.senefrobe.org/notas_metodologicas_publico.asp, 16 de noviembre de 2006.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Si se siguen criterios adecuados para conseguir una buena tolerancia y un adecuado control metabólico, casi todos los enfermos con FRA pueden ser tratados con hemodiálisis intermitente.

CLASIFICACIÓN

Fracaso Renal Agudo. Hemodiálisis. Hemodiafiltración veno-venosa continua. Tratamiento. Ensayo Controlado Aleatorizado. Nivel de evidencia: 1b. Grado de recomendación: A

COMENTARIOS

Se trata de un estudio multicéntrico realizado en centros franceses de primer nivel, con experiencia en el manejo de enfermos con FRA. El trabajo está diseñado y realizado con rigor y estudia un importante número de enfermos, con procedimientos de análisis de resultados por intención de tratar. Por razones de imposibilidad técnica, el estudio no fue enmascarado para médicos ni pacientes. Pero dada la naturaleza de la variable de resultado primaria (muerte a los 60 días) el sesgo producido por esta falta de ocultamiento puede ser descartado.

La asignación a los grupos en estudio fue oculta y realizada con procedimientos adecuados. Por otra parte, las personas que analizaron los resultados desconocían a qué grupo pertenecían los casos que analizaban.

Los resultados demuestran que no existe diferencia entre los grupos tratados con hemodiafiltración veno-venosa continua o con hemodiálisis intermitente en relación a la supervivencia en ninguno de los momentos considerados (28, 60 y 90 días). Tampoco en relación a la necesidad de tratamiento renal sustitutivo, tiempo de estancia en UCI o hospitalaria. La eficacia del procedimiento, medida por la concentración media diaria de urea y por el volumen diario de ultrafiltración, fue similar en

ambos grupos, aunque la dosis de hemofiltración conseguida (29 ml/kg/h) fue inferior a la sugerida por Ronco⁽¹⁾, 35 ml/kg/h para mejorar la supervivencia. La tasa de efectos secundarios inducidos por ambos procedimientos (hipotensión, sangrado, arritmias, hipoglucemias o infección de catéter) fue similar, y sólo la hipotermia fue más frecuente en el grupo con HDFVVC que en HDI.

Todos estos datos permiten concluir que la HDFVVC no es superior a la HDI en el tratamiento de los enfermos con FRA.

Estos resultados coinciden con los que muestran otros 3 ensayos clínicos controlados sobre el tema publicados previamente y contradicen las impresiones obtenidas de estudios observacionales que sugerían una mejor estabilidad hemodinámica y supervivencia en los enfermos tratados con HDFVVC que en los que lo hacían con HDI (*ver nota clínica*¹).

Referencias

Ronco C, Bellomo R, Homal P, et al. Effects of different dose in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 26-30.

CONCLUSIONES de los REVISORES

Coinciden con las de los autores: los resultados de este estudio sugieren que casi todos los enfermos con FRA pueden ser tratados con hemodiálisis intermitente.

NOTAS CLÍNICAS

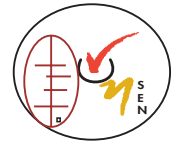
1. TÉCNICAS CONTINUAS VS HEMODIÁLISIS INTERMITENTE EN EL TRATAMIENTO DEL FRA. OTRAS REFERENCIAS A ESTE TEMA DEL GRUPO DE NEFROLOGÍA BASADA EN LA EVIDENCIA

Resumen estructurado: ¿Las técnicas de hemodiafiltración veno-venosa continua (HDFCVV) proporcionan mejor supervivencia que la hemodiálisis intermitente (HD) en enfermos con fracaso renal agudo (FRA)? Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P, Eichelberger M et al. Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplan* 2005; 20: 1630-1637, Nefrología Basada en la Evidencia, *Nefrología* 2006; 26 (Supl. 5): 10-11).

CAT: ¿El tratamiento con hemofiltración continua veno-venosa (HDFCVV) mejora el pronóstico del Fracaso Renal Agudo, en comparación con la hemodiálisis intermitente (HDI), en términos de supervivencia de los pacientes? Nefrología Basada en la Evidencia, *Nefrología* 2006; 26 (Supl. 5): 41.

Ver Revisión sistemática: ¿Es la hemodiafiltración veno-venosa continua superior a la hemodiálisis intermitente en términos de supervivencia en los enfermos con fracaso renal agudo? Respuesta mediante una revisión sistemática, en este mismo número, página 42-48.

¿En enfermos hipertensos de alto riesgo, el tratamiento cardiovascular frente a la clortalidona independientemente del grado de insuficiencia renal?



M. Rahman, S. Pressel, B. R. Davis, C. Nwachuku, J. T. Wright Jr, P. K. Whelton, J. Barzilay, V. Batuman, J. H. Eckfeldt, M. A. Farber, S. Franklin, M. Henriquez, N. Kopyt, G. T. Louis, M. Saklayen M, C. Stanford, C. Walworth, H. Ward, T. Wiegmann
Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate.
Ann Intern Med 2006; 144: 172-180

Análisis crítico: A. M.^a Tato¹ / V. Barrio¹ / F. García López²

¹Unidad de Nefrología. Fundación Hospital de Alcorcón. ²Unidad de Epidemiología. Hospital Pueta de Hierro. Madrid.

Tipo de Diseño y Seguimiento: Análisis *post-hoc* del ensayo ALLHAT, ensayo multicéntrico, controlado, aleatorizado y doble ciego. Seguimiento medio 59±16,5 meses, hubo un 3,8% de enfermos que bien renunciaron a continuar en el estudio o se perdieron en el seguimiento. Destaca también un 13,8% de fallecimientos por causas diferentes de la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT).

Asignación: Aleatoria y con asignación oculta.

Enmascaramiento: Enmascarado para enfermos y médicos.

Ámbito: 623 centros de Estados Unidos, Puerto Rico, Islas Vírgenes y Canadá.

Pacientes: Enfermos hipertensos, mayores de 55 años, con uno o más factores de riesgo cardiovascular: infarto de miocardio, ictus, hipertrofia ventricular izquierda, DM tipo 2, tabaquismo, niveles bajos de HDL colesterol u otra enfermedad cardiovascular arterosclerótica. Se excluyen del estudio enfermos con historia de insuficiencia cardiaca congestiva, fracción de eyección < 35%, o creatinina sérica previa superior a 2 mg/dl.

Intervención: Grupo 1: amlodipino, dosis inicial 2,5 mg/día, aumentar hasta 10 mg si TA > 140/90 mm Hg. Grupo 2: lisinopril, dosis inicial 10 mg/día, aumentar hasta 40 mg si TA > 140/90 mm Hg. Grupo 3: clortalidona, dosis inicial 12,5 mg/día, aumentar hasta 25 mg si TA > 140/90 mm Hg. El reparto a los grupos fue en proporción 1:1:1,7.

Variables de resultado: – Comparar la tasa de sucesos cardiovasculares y la de desarrollo de IRCT en enfermos hipertensos con filtrado glomerular (FG) disminuido.
 – Determinar si el descenso del FG se asocia de forma independiente a un mayor riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV).
 – Comparar la eficacia del amlodipino o lisinopril frente a la clortalidona en el desarrollo de ECV en enfermos hipertensos de alto riesgo, estratificados por FG.
 – Ninguna variable estaba definida como uno de los objetivos principales o secundarios en el diseño inicial del ensayo clínico.

Tamaño muestral: Como se trata de un análisis secundario del ensayo ALLHAT, no hubo un cálculo expreso del tamaño de la muestra para comprobar la hipótesis del artículo.

Promoción: El estudio fue financiado por el *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI). La medicación fue suministrada por los laboratorios Pfizer, AstraZeneca, Britol-Meyers-Squibb, además de financiación por Pfizer. El NHLBI intervino en la recogida, análisis, interpretación y publicación de los datos.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos: Los grupos se estratificaron según CCR > 90 ml/min por m² (n=8126); entre 60 y 89 ml/min por m² (n=18109) y menor de 60 ml/min por m² (n=5662). En cada estrato no hubo diferencias entre las características basales demográficas, clínicas ni de factores de riesgo vascular de los enfermos asignados al grupo de amlodipino o lisinopril frente al de clortalidona.

Variable de resultado: desarrollo de insuficiencia renal crónica terminal			
Grupo	CCr < 60	CCr 60-89	CCr >90
Nº de casos	N = 5662	N = 18109	N = 8126
N (%)	259 (4,6)	125 (0,7)	27 (0,3)
Razón de riesgos	20,3	2,9	referencia
proporcionales (IC 95 %)	(12,7 a 32,4)	(1,8 a 4,7)	
Variable de resultado: desarrollo de enfermedad cardiovascular			
Grupo	CCr < 60	CCr 60-89	CCr >90
Nº de casos	N = 5662	N = 18109	N = 8126
N (%)	1954 (34,5)	4767 (26,3)	1816 (22,3)
Razón de riesgos	1,35 (1,24 a 1,46)	1,08 (1,01 a 1,15)	referencia
proporcionales (IC 95 %)			
Variable de resultado: desarrollo global de enfermedad cardiovascular			
Grupo	Clortalidona	Amlodipino	Lisinopril
Nº de casos	N = 15255	N = 9048	N = 9054
N (%)	3941 (25,8)	2432 (26,9)	2514 (27,8)
Riesgo relativo RR (IC 95 %)	referencia	1,04 (1,00 a 1,09)	1,07 (1,03 a 1,12)
Reducción relativa de riesgo			
RRR (%) (IC 95 %)	referencia	-4% (-9% a 0%)	-7% (-12% a 3%)
NNT (IC 95 %)	referencia	NNTH 96 (NNTH 46 a infinito a NNTB 973)*	NNTH 52 (129 a 33)
Variable de resultado: desarrollo de enfermedad cardiovascular			
Grupo CCR	Clortalidona	Amlodipino	Lisinopril
> 90 ml/min	N = 3648	N = 2274	N = 2204
N (%)	803 (22,0)	487 (21,4)	526 (23,9%)
Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	referencia	0,97 (0,86 a 1,08)	1,11 (0,99 a 1,24)
Grupo CCR 60-89 ml/min	N = 8360	N = 4850	N = 4899
N (%)	2125 (25,4)	1312 (27,1)	1330 (27,2)
Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	referencia	1,06 (0,99 a 1,14)	1,09 (1,02 a 1,17)
Reducción relativa del riesgo (RRR) (%) (IC 95 %)	referencia	-6% (-13% a 0%)	-7% (-13% a -1%)
NNT (IC 95 %)	referencia	NNTH 62 (32 a 137,6)	NNTH 58 (31 a 577)
Grupo CCR < 60 ml/min	N = 2613	N = 1516	N = 1533
N (%)	870 (33,3%)	537 (35,4)	547 (35,7)
Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	referencia	1,08 (0,97 a 1,20)	1,12 (1,01 a 1,25)
Reducción relativa del riesgo (RRR) (%) (IC 95 %)	referencia	-6% (-16% a 2%)	-7% (-17% a 2%)
NNT (IC 95 %)	referencia	NNTH 48 (NNTH 20 a infinito a NNTB 114)*	NNTH 42 (NNTH 19 a infinito a NNTB 163)*

*Ver Nota metodológica: Intervalo de confianza del número necesario para tratar (F. García López). Nefrología; 2006(Supl 5):33. http://www.senefro.org/notas_metodologicas_publico.asp, 16 de noviembre de 2006.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El desarrollo de enfermedad cardiovascular es más frecuente que el de IRCT en enfermos mayores hipertensos de alto riesgo. El descenso del filtrado glomerular se asocia, de forma independiente, al desarrollo de enfermedad cardiovascular en esta población. Ni el amlodipino ni el lisinopril son superiores a la clortalidona en la prevención de la enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular o enfermedad cardiovascular, independientemente de la tasa de FG. La clortalidona es superior al amlodipino o al lisinopril en la prevención de la insuficiencia cardiaca, independientemente de la tasa de filtrado glomerular.

CLASIFICACIÓN

Hipertensión arterial. Enfermedad cardiovascular. Insuficiencia renal crónica. Diuréticos. Clortalidona. IECA. Lisinopril. Calcioantagonistas. Amlodipino. Nivel de evidencia: 1b. Grado de recomendación: A

COMENTARIOS

El estudio ALLHAT es el mayor ensayo clínico realizado hasta la fecha en tratamiento antihipertensivo. Reúne varios criterios de calidad como asignación oculta, recogida exhaustiva de sucesos y factores de riesgo cardiovascular, análisis por intención de tratar y diseño doble ciego. Sin embargo, son de sobra conocidos los efectos secundarios de los fármacos en estudio, por lo que es difícil mantener el enmascaramiento del médico en caso de aparición de los mismos. El estudio adolece de la falta de evaluación del éxito del enmascaramiento tanto en pacientes como en médicos.

El objetivo principal del estudio es la valoración del efecto del tratamiento antihipertensivo (amlodipino, lisinopril o doxazosina vs clortalidona) en la aparición de sucesos cardiovasculares (ECV), en enfermos de riesgo. Es de esperar pues que, debido a la selección de la muestra, la incidencia de sucesos cardiovasculares sea elevada, por lo que debe interpretarse con cautela la tasa de desarrollo de ECV (15%) frente a IRCT (6%).

Se excluyeron del estudio los enfermos en los que no se pudo retirar su medicación basal previa al estudio, por lo que la muestra puede estar sesgada en detrimento de enfermos con

nefropatía diabéticas u otras nefropatías proteinúricas en tratamiento crónico con IECAs.

No se recoge en el estudio la presencia de proteinuria ni basal ni a lo largo del estudio, importante factor de riesgo para el desarrollo de ambas complicaciones. Sin embargo, el efecto renoprotector de los IECA sólo se ha demostrado en nefropatías proteinúricas.

La mayoría de los enfermos recibió polimedicación frente a HTA, los resultados pueden no reflejar el efecto de la monoterapia. Tampoco se estudia la asociación de lisinopril/amlodipino y diurético.

En la población seleccionada, el estudio no demuestra la superioridad del amlodipino o el lisinopril frente a la clortalidona en el desarrollo de ECV, y sí una mayor eficacia de la clortalidona en la prevención de la insuficiencia cardiaca. En esta era de avalancha de nuevos fármacos antihipertensivos hay que reconocer el papel del diurético en el tratamiento antihipertensivo, tanto del enfermo cardiovascular como del que presenta insuficiencia renal. (*ver nota clínica*¹)

CONCLUSIONES de los REVISORES

El desarrollo de enfermedad cardiovascular es más frecuente que el de IRCT en enfermos mayores hipertensos de alto riesgo cardiovascular. En esta población, el descenso del filtrado glomerular se asocia de forma independiente con el desarrollo de enfermedad cardiovascular. En la población seleccionada, el estudio no demuestra la superioridad del amlodipino o el lisinopril frente a la clortalidona en el desarrollo de ECV, y sí hay mayor eficacia de la clortalidona en la prevención de la insuficiencia cardiaca.

NOTAS CLÍNICAS

1. ASOCIACIÓN ENTRE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR E INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA (A. Tato)

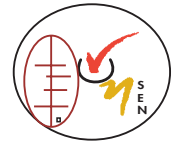
La asociación entre insuficiencia renal crónica y enfermedad cardiovascular ha sido objeto de múltiples estudios en la última década. El mayor riesgo de morbimortalidad de origen cardiovascular no es sólo evidente en los enfermos en hemodiálisis, sino que existe un gradiente en función del estadio de insuficiencia renal¹⁻². Es posible que la IRC sea sólo un marcador (que no factor de riesgo independiente) de ECV, y el deterioro de función renal sólo sea una manifestación más, aunque fácilmente cuantificable de la enfermedad cardiovascular subyacente. En los enfermos con IRC son más prevalentes los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos, como diabetes mellitus, HTA, dislipemias, hipertrofia de ventrículo izquierdo, etc. Por otra parte, son característicos de esta población otros factores emergentes (y discutidos) de riesgo cardiovascular como la anemia, hiperhomocisteinemia, alteraciones del metabolismo calcio-fósforo, aumento de estrés oxidativo e inflamación. Aunque los estudios realizados hasta la fecha no pueden resolver el dilema (IRC como factor o marcador de riesgo), sí se ha demostrado, en todos ellos de forma consistente, el valor predictivo independiente de la insuficiencia renal en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, identificando una población en la que hay que extremar las medidas terapéuticas (3). La interpretación incorrecta de valores analíticos (sobre todo en mujeres y ancianos) conlleva una identificación tardía del dete-

rioro de función renal. A esto se suma que los enfermos con IRC reciben en muchas ocasiones un tratamiento subóptimo, bien por miedo de agravar el deterioro de función renal preexistente, o por presentar con mayor frecuencia efectos adversos con la medicación. Finalmente, una gran parte de los enfermos con IRC no va a llegar al tratamiento renal sustitutivo, ya que fallecerá prematuramente de ECV (riesgos competitivos).

REFERENCIAS

1. R. Vanholder, Z. Massy, A. Argiles, et al: Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1048-1056.
2. M. Tonelli, N. Wiebe, B. Culleton, et al: Chronic Kidney Disease and Mortality Risk: A Systematic Review. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2034-2047.
3. F. C. Brosius, III, T. H. Hostetter, E. Kelepouris, et al: Detection of Chronic Kidney Disease in Patients With or at Increased Risk of Cardiovascular Disease: A Science Advisory From the American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: Developed in Collaboration With the National Kidney Foundation. *Circulation* 2006; 114: 1083-1087.

¿Los niveles de beta-2-microglobulina (beta-2-M) sérica pueden predecir la mortalidad en hemodiálisis? Resultados del estudio HEMO



A. K. Cheung, M. W. Rocco, G. Yan, J. K. Leypoldt, N. W. Levin, T. Greene, L. Agodoa, J. Bailey, G. J. Beck, W. Clark, A. S. Levey, D. b. Ornt, G. Schulman, S. Schwab, B. Teehan, G. Eknoyan

Serum beta-2-microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: Results of the HEMO Study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 546-555

Análisis crítico: V. Barrio¹ / A. Martín-Malo² / M.^a A. Álvarez de Lara²

¹Unidad de Nefrología. Fundación Hospital de Alcorcón. ²Servicio de Nefrología. Hospital Reina Sofía. Córdoba.



Tipo de Diseño y Seguimiento: Se utilizan los datos de un ensayo clínico multicéntrico, abierto, factorial 2 x 2 con asignación aleatoria a hemodiálisis a dosis estándar o alta y con dializador estándar o de alto flujo, con seguimiento medio de 2,84 años y cuyo objetivo primario era mortalidad global, ya publicado (1), para analizar los factores determinantes de los niveles séricos de β_2M en la población de hemodiálisis y su relación con la mortalidad.



Asignación: Centralizada con bloques de números aleatorios permutados y estratificada por centro, edad y diabetes, en proporción 1:1:1:1.



Enmascaramiento: No enmascarado.



Ámbito: 72 unidades de diálisis asociadas a 15 centros clínicos en Estados Unidos.



Pacientes: Se incluyeron 1846 pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) estadio 5 K/DOQI en programa de hemodiálisis periódica desde al menos 3 meses antes y con un aclaramiento residual de urea < 1,5 ml/min/35 litros de volumen de distribución de urea para minimizar la contribución de los riñones nativos y por tanto, maximizar el efecto relativo de la hemodiálisis en el aclaramiento corporal total de solutos. Se evaluó la comorbilidad en el momento de inclusión y anualmente de forma estandarizada con el "Index of Coexisting Disease, ICED score" (2). Se excluyeron pacientes con albúmina sérica inferior a 2,6 g/dl y aquellos en los que no se lograba conseguir un KtV equilibrado > 1,3 en menos de 4,5 horas en al menos 2 de 3 sesiones de diálisis consecutivas monitorizadas, lo que excluyó del estudio a los pacientes con pesos más altos. De hecho, el 97% de los pacientes aleatorizados pesaban < 100 kg.



Intervención: Todos los dializadores utilizados en el estudio tenían un coeficiente de transferencia de masa para urea in vitro > 500 ml/min a un flujo de líquido de diálisis de 500 ml/min. Se permitió la reutilización de dializadores. Se definieron los dializadores de bajo flujo como aquellos con un aclaramiento medio de β_2M < 10 ml/min y los de alto flujo como aquellos con un coeficiente de ultrafiltración extracorpórea in vitro > 14 ml/h/mmHg y con un aclaramiento medio de β_2M > 20 ml/min. Las dosis alcanzadas para eKtV de urea fueron 1,16±0,08 y 1,53±0,09 y para sKtV de 1,52±0,09 y 1,71±0,11 en el grupo de dosis estándar y de alta dosis, respectivamente. Los flujos de sangre y del líquido de diálisis así como el tiempo de tratamiento se individualizaron para alcanzar el eKtV de urea establecido. Otros aspectos de la prescripción de diálisis, como el peso seco o la composición del líquido de diálisis, se dejaron a criterio del nefrólogo responsable, de acuerdo con la práctica clínica habitual. Todos los monitores de diálisis eran de control volumétrico, el buffer del líquido fue bicarbonato y el tratamiento del agua estándar.

Monitorización y determinaciones: La cinética de β_2M durante la hemodiálisis se determinó en el primer y segundo mes y posteriormente a meses alternos en el grupo de alto flujo para asegurar que se cumplían los límites asignados por el protocolo, mientras que en el grupo de bajo flujo se determinaron en el primer y cuarto mes y posteriormente con periodicidad anual. Las muestras de sangre se recogieron del acceso vascular justo antes del inicio de la diálisis y 20 segundos después de finalizar la misma tras bajar el flujo de sangre a < 80 ml/min. Las determinaciones se realizaron por un RIA competitivo en fase sólida (Abbott Park, Illinois) en un laboratorio centralizado, con unos coeficientes de variación intra e inter-ensayo de 3,6% y 5%, respectivamente. El aclaramiento de β_2M se calculó de acuerdo con el cambio pre y post en la concentración de β_2M sérica durante la sesión de diálisis, con una ecuación validada previamente (3) que asume ausencia de generación intradiálisis de β_2M y ausencia de aclaramiento residual renal o gastro-intestinal de β_2M . El KtV de β_2M se calculó multiplicando el aclaramiento de β_2M del dializador por el tiempo de tratamiento y dividiéndolo por el volumen extracelular post-diálisis, que se estimó como 1/3 del volumen de distribución de urea, de acuerdo con la cinética de la urea.



Variables de resultado: Principal: mortalidad global. Se realizó seguimiento del 100% de los pacientes incluidos y se censuraron los tiempos de supervivencia en el momento del trasplante renal (en torno al 10% en cada grupo) o en la fecha de cierre del estudio. Otro 10% de la población cambió de técnica de diálisis o se trasladó a centros no participantes en el ensayo.



Análisis estadístico: Los niveles séricos de β_2M prediálisis, el aclaramiento de β_2M y el KtV se calcularon para cada paciente como la media de las determinaciones disponibles durante el seguimiento. Se utilizó un modelo de regresión lineal múltiple (ver nota metodológica*) para explorar los factores determinantes de los niveles de β_2M prediálisis en la población (n = 1704) sometida a la sesión de modelado cinético al mes de la aleatorización. La asociación entre mortalidad y niveles séricos de β_2M se investigó por medio de un modelo de regresión múltiple de Cox dependiente del tiempo en el cual la razón de riesgos proporcionales de mortalidad hasta un tiempo dado se relacionó con la media acumulada de los niveles séricos de β_2M , el aclaramiento de β_2M medio acumulado y el KtV de β_2M del dializador hasta ese momento.

Promoción: Financiado por National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Baxter Healthcare, Fresenius Medical Care, R&D Laboratories, Ross Laboratories. La mayoría de los autores reconocen haber sido consultores o tener intereses en varias compañías farmacéuticas implicadas en el ensayo.

RESULTADOS PRINCIPALES

Población (n = 1704): Edad 57,8±14 años, 56% mujeres, 63% raza negra, 45% diabetes, tiempo en diálisis 3,7±4,3 años, diuresis residual cuantificable 33%, puntuación ICED de comorbilidad 2,0±0,8 (excluyendo diabetes), cardiopatía 80%, albúmina sérica 3,6±0,4 g/dl, volumen de ultrafiltración corregido por peso post-diálisis 3,0±1,1 L/70 kg

	Alto flujo (n = 887)	Bajo flujo (n = 817)	p
Niveles medios pre-diálisis de β_2M (mg/L)	33,5±9,1	41,5±12,9	0,0001
Aclaramiento (ml/min) del dializador de β_2M	33,7±11,4	3,4±7,2	0,0001
KtV de β_2M	0,66±0,23	0,07±0,14	0,0001
	Con diuresis residual (n = 568)	Sin diuresis residual (n = 1136)	
Niveles medios pre-diálisis de β_2M (mg/L)	33,4±10,1	39,3±12,1	0,0001

Los niveles séricos de β_2M prediálisis aumentaron lentamente a lo largo del tiempo de seguimiento, sin que hubiera diferencias significativas entre los grupos de alto o bajo flujo en la pendiente de la recta a partir del 4º mes.

Regresión múltiple de niveles séricos de β_2M en primer mes de seguimiento

	Coefficiente (mg/L)	Error estándar	p
Edad (por 10 años)	- 1,32	0,26	< 0,0001
Raza (negra)	2,94	0,80	< 0,0001
Diabetes	- 3,62	0,70	< 0,0001
Tiempo en diálisis (por año)	0,41	0,08	< 0,0001
Índice de masa corporal (por kg/m ²)	- 0,27	0,07	< 0,0001
Aclaramiento renal residual de urea (por ml/min por 35 L de volumen corporal)	- 7,21	0,69	< 0,0001
Aclaramiento de β_2M del dializador (por 10 ml/min)	- 1,94	0,30	< 0,0001

Regresión multivariable de Cox de mortalidad dependiente del tiempo

	Riesgo relativo	IC 95 %	p
Media acumulada de niveles séricos de β_2M (por incrementos de 10 mg/L)	1,11	1,05-1,19	0,001
Edad (por incremento de 10 años)	1,45	1,35-1,55	< 0,0001
Raza (negra)	0,77	0,64-0,91	0,003
Diabetes	1,36	1,16-1,60	< 0,0001
Tiempo en diálisis (por año)	1,03	1,02-1,05	< 0,0001
Puntuación ICED (por incremento de unidad)	1,34	1,22-1,47	< 0,0001
Albúmina sérica (por g/dl)	0,43	0,34-0,54	< 0,0001
Volumen de UF/peso (por L/70 kg)	1,16	1,08-1,24	< 0,0001

La asociación de los niveles séricos de β_2M con la mortalidad cambia si se separa la cohorte en función del tiempo previo medio (3,7 años) en hemodiálisis antes de entrar en el ensayo. Así la asociación se mantiene (RR 1,13, IC 95% 1,04 a 1,23) para aquellos con < 3,7 años en diálisis y se pierde (RR 1,08, IC 95% 0,97 a 1,20) para la sub-cohorte con más de 3,7 años en diálisis, sin que existan diferencias significativas entre las 2 sub-cohortes en cuanto al aclaramiento ni al KtV de β_2M .

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Además de la función renal residual y del aclaramiento del dializador, la cronicidad de la ERC, la composición corporal, la presencia de diabetes mellitus y otros factores demográficos como la edad y la raza, son determinantes independientes de los niveles séricos de β_2M en pacientes en hemodiálisis crónica. Los niveles séricos medios de β_2M prediálisis predicen la mortalidad, independientemente de la cronicidad de la diálisis y de la función renal residual, por lo que estaría justificada su utilización como marcador de depuración de medias moléculas para la prescripción de la hemodiálisis (4).

CLASIFICACIÓN

Mortalidad. Hemodiálisis. Alto flujo. Bajo flujo. KtV. Dosis de diálisis. Beta-2-microglobulina.

Nivel de evidencia: 1b. Grado de recomendación: B

COMENTARIOS

Aunque el estudio es metodológicamente correcto con recogida prospectiva y sistemática de datos y sin pérdida alguna de seguimiento, el estudio de la asociación entre los niveles de β_2M y mortalidad no figuraba entre los objetivos primarios del ensayo clínico (*ver nota clínica*²). La muestra de pacientes incluidos en el ensayo tampoco es representativa de la población general en programa de diálisis, al menos en Europa, por la edad media baja, el alto porcentaje de mujeres, de pacientes de raza negra y de diabéticos. El tiempo medio de seguimiento (2,84 años) es relativamente corto para un estudio de pronóstico vital en una enfermedad con una mediana de supervivencia superior a 5 años. Además, se excluyeron los pacientes con aclaramiento de urea ajustado residual > 1,5 ml/min, lo que dificulta la interpretación de la relación entre los niveles séricos de β_2M y la función renal residual. Merece la pena señalar que en el ensayo HEMO se permitió el reuso de los dializadores, que en algunas ocasiones este se realizó hasta 20 veces y, que en un artículo previo, el mismo autor ha demostrado que el modo de reutilización puede modificar la permeabilidad del dializador a la β_2M ³. El análisis de subgrupos por tiempo medio de tratamiento con diálisis previo a la inclusión en el ensayo estaba predefinido, aunque no se validó en una muestra independiente. Finalmente, aunque la β_2M se ha asociado a la amiloidosis asociada a la diálisis⁵, es un marcador subrogado de toxicidad de moléculas de peso molecular medio (11800

daltons), que tienen diferentes tasas de generación y de aclaramiento por los riñones nativos y por las diferentes técnicas de depuración extra-renal, por lo que estos resultados no pueden extrapolarse para otras toxinas urémicas.

REFERENCIAS

1. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. Hemodialysis (HEMO) Study Group: Effect of dialysis dose and membrane flux on mortality and morbidity in maintenance hemodialysis patients: Primary results of the HEMO study. *N Engl J Med* 2002; 347: 2010-2019.
2. Miskulin DC, Athienites NV, Yan G, et al; for the Hemodialysis (HEMO) Study Group: Comorbidity assessment using the Index of Coexistent Diseases in a multicenter clinical trial. *Kidney Int* 2001; 60: 1498-1510.
3. Cheung AK, Agodoa LY, Daugirdas JT, et al. The HEMO Study Group: Effect of hemodialyzer reuse on clearances of urea and beta-2-microglobulin. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 117-127.
4. European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis, European Renal Association. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17[Suppl 7]: 16-31.
5. Gorevic PD, Casey TT, Stone WJ, et al. Beta-2 microglobulin is an amyloidogenic protein in man. *J Clin Invest* 1985; 76: 2425-2429.

CONCLUSIONES de los REVISORES

Aunque el presente estudio demuestra el valor de los niveles séricos de beta-2-M prediálisis como marcador independiente de mortalidad en esta población, las limitaciones metodológicas del estudio aconsejan validar estos resultados en otras poblaciones para aceptar la monitorización de beta-2-M como un marcador subrogado de toxicidad urémica útil para la prescripción de hemodiálisis.

NOTAS METODOLÓGICAS

1. AJUSTE ESTADÍSTICO Y MODELOS DE REGRESIÓN MÚLTIPLE (F. García López)

Ajuste estadístico es un procedimiento de síntesis de una medida estadística por el que se minimizan las diferencias en la composición de las poblaciones que se comparan en un estudio determinado. La estandarización y el análisis de regresión son ejemplos de ajuste. El análisis de regresión consiste en, una vez conocidos datos sobre una variable dependiente y , junto con una o varias variables independientes x_1, x_2, \dots , encontrar el mejor modelo matemático, dentro de una tipo restringido de modelos, que describe y como una función de las x s, o que predice y a partir de las x s. Cuando sólo hay una variable independiente, el análisis de regresión es simple, mientras que cuando hay más de una variable independiente, el análisis de regresión es múltiple. El análisis de regresión múltiple contribuye a esclarecer las asociaciones que se dan entre una variable x_1 y otra variable y con independencia de las demás variables presentes en el modelo: x_2, x_3, \dots . Sin embargo, la asociación de una variable x con una variable y , incluso cuando dicha asociación se mantiene en un análisis

de regresión múltiple, nunca supone causalidad. La estadística ayuda a establecer el peso del azar en las asociaciones que se observan, pero nunca puede establecer si una asociación es causal. Un análisis de regresión múltiple, por muy completo que sea, siempre puede omitir importantes variables de confusión, conocidas o aún desconocidas, que no se han incluido en el modelo y que pueden hacer presentar como reales asociaciones que en realidad son espurias. Los modelos de regresión más utilizados son la regresión lineal (cuando la variable dependiente es cuantitativa con una distribución gaussiana), la regresión logística (cuando la variable dependiente es binaria, una proporción) y la regresión de riesgos proporcionales (cuando la variable dependiente es el tiempo hasta un suceso).

REFERENCIA:

- Last JM. A dictionary of epidemiology. Segunda edición. Nueva York: Oxford University Press, 1988, pp. 4, 113.

NOTAS CLÍNICAS

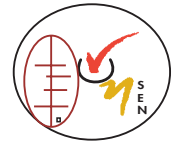
2. FACTORES ASOCIADOS CON MORTALIDAD EN HEMODIÁLISIS (M.º A. Álvarez de Lara)

La elevada mortalidad de los pacientes en hemodiálisis está en relación con una serie de factores que dependen tanto del paciente como del tratamiento sustitutivo. Entre los primeros, influyen la edad, la comorbilidad, sobre todo la diabetes, la hipertensión y la patología cardiovascular preexistente, la anemia¹, la hiperfosfatemia², la presencia de inflamación y desnutrición³⁻⁵ y factores psicosociales⁶. El retraso en la atención especializada también se ha asociado con un aumento de la morbimortalidad en los primeros meses de tratamiento renal sustitutivo. En cuanto a los factores relacionados con el tratamiento, el tiempo en diálisis, el tipo de membrana y la dosis de diálisis influyen en la mortalidad. Aunque el estudio HEMO concluye que no existe beneficio aparente si se administra una dosis de diálisis superior a la recomendada por las diferentes guías de actuación clínica o se utilizan membranas de alto flujo, varios estudios prospectivos observacionales han demostrado que existe una disminución de la morbilidad y mortalidad cuando los pacientes reciben dosis de diálisis más altas^{4,5}.

REFERENCIAS

1. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 121-32.
2. Rodríguez-Benot A, Martín-Malo A, Álvarez-Lara MA, et al.: Mild hyperphosphatemia and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 68-77.
3. Zimmerman J, Herrlinger S, Pruy A. Et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648-58.
4. Owen WF Jr, Lew NL, Liu Y, et al. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1001-1006.
5. Port FK, Ashby VB, Dhingra RK, et al. Dialysis dose and body mass index are strongly associated with survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1061-1066.
6. Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL, et al. Psychosocial factors, behavioral compliance and survival in urban hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 245-54.

¿El tratamiento con sirolimus puede reducir el riesgo de cáncer tras el trasplante renal?



J. M. Campistol, J. Eris, R. Oberbauer, P. Friend, B. Hutchison, J. M. Morales, K. Claesson, G. Stallone, G. Russ, L. Rostaing, H. Kreis, J. T. Burke, Y. Brault, J. A. Scarola, J. F. Neylan

Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 581-589

Análisis crítico: D. Hernández

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife.



Tipo de Diseño y Seguimiento: Estudio abierto, controlado, aleatorizado, de grupos paralelos, multicéntrico, utilizando como grupo control la terapia con prednisona, CsA y Sirolimus con 5 años de seguimiento. Análisis secundario de un ensayo previo (Transplantation 2001; 72: 777-786).



Asignación: Aleatorización oculta. En el momento de la aleatorización fueron estratificados para donante vivo (11%) y donante cadáver (89%).



Enmascaramiento: No enmascarado.



Ámbito: Hospitalario, multicéntrico, tricontinental (Europa, Canadá y Australia).



Pacientes: Pacientes reclutados inicialmente (525) que recibieron durante 3 meses pred+CsA+sirolimus (SRL). A los 3 meses del trasplante, 430 pacientes fueron aleatorizados en dos grupos terapéuticos: a) Pred+CsA+SRL (N=215, Grupo control); b) Pred+SRL (N=215, Grupo Experimental). Noventa y cinco pacientes no fueron aleatorizados por causas diversas (violación protocolo, efectos adversos, etc). Análisis por intención de tratar. Criterios inclusión relevantes: a) primeros o segundos trasplantes en adultos; b) donante vivo o cadáver; c) ausencia de hiperlipemia severa; d) consentimiento informado. Criterios de exclusión: a) Historia de cáncer en los 5 años previos; b) rechazo agudo severo; c) terapia de inducción con anticuerpos.



Intervención(es): Los pacientes reclutados recibieron: Pred+CsA (niveles valle 150-400 ng/ml)+ SRL (niveles 5-15 ng/ml). Después de la aleatorización, los grupos recibieron: a) Pred+CsA (niveles 75-200 ng/ml)+ SRL 2 mg/día (niveles>5 ng/ml); b) Pred+ SRL (niveles 20-30 ng/ml) con reducción gradual de la CsA y retirada entre 4-6 semanas.



VARIABLES DE RESULTADO: Variable principal: Incidencia de tumores malignos. Se calcularon tasas de incidencia (densidades de incidencia) de tumores malignos entre los grupos. Esta variable es, a su vez, una variable secundaria del trabajo inicial.



Tamaño muestral: El tamaño muestral fue calculado en el trabajo inicial para el estudio de la supervivencia del injerto a los 12 meses del trasplante. No se menciona el tamaño muestral para la incidencia de tumores.

Promoción: Wyeth Research (París, Francia y Colegeville, PA). Conflicto de intereses no declarado.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos: No hubo diferencias en las características basales entre los grupos aleatorizados para los datos demográficos y características pre-trasplante, si bien había más pacientes de raza negra (2,3 vs 0,9%) y más poliquísticos (14,4% vs 9,5%) en los enfermos del grupo control.

Variable Principal 1

Incidencia de cualquier neoplasia cutánea maligna

	Pred+SRL (n=215)	Pred+CsA+SRL (n=215)
	16 (7,4%)	19 (8,8%)
RAR (%) (IC 95%)	1,4% (-3,8 a 6,6%)	
RRR (%) (IC 95%)	16% (-62 a 56%)	
NNT (IC 95%)	NNTB 72 (NNTB 16 a infinito a NNTH 27)*	

Variable Principal 2

Incidencia de cualquier neoplasia maligna no cutánea

	Pred+SRL (n=215)	Pred+CsA+SRL (n=215)
	8 (3,7%)	18 (8,4%)
RAR (%) (IC 95%)	4,7% (0,2 a 9,1%)	
RRR (%) (IC 95%)	56% (0 a 80%)	
NNT (IC 95%)	22 (11 a 599)	

Variables Secundarias

Porcentaje de pacientes con carcinoma de células escamosas en ambos grupos no fue diferente según el análisis por intención de tratar (3,26 vs. 3,26%). Asimismo, la proporción de pacientes con carcinoma cutáneo basocelular fue también similar en ambos grupos de pacientes (4,6 vs. 6,5%)

Efectos Secundarios

La mortalidad global fue mayor en el grupo control (3,2 vs. 1,8%) que en el grupo experimental. Asimismo, la mortalidad por cáncer fue mayor en el grupo control (2,3 vs. 0,9%), pero los autores no comentan si estas diferencias fueron significativas

*Ver Nota metodológica: Intervalo de confianza del número necesario para tratar (F. García López). *Nefrología*; 2006(Supl 5):33. http://www.senefrobe.org/notas_metodologicas_publico.asp, 16 de noviembre de 2006.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Una inmunosupresión basada en sirolimus y libre de anticalcineurínicos después del tercer mes de trasplante reduce el riesgo de cánceres cutáneos y no cutáneos frente a una inmunosupresión con CsA+SRL

CLASIFICACIÓN

a) Subespecialidad: trasplante renal. b) Tema: inmunosupresión de mantenimiento. Tumores.

Nivel de evidencia: 1b. Grado de recomendación: A

COMENTARIOS

Uno de los objetivos de la inmunosupresión de mantenimiento tras el trasplante renal es evitar la aparición de tumores. Por sus propiedades antiproliferativas, los fármacos anti-mTOR pueden ser candidatos a lograr este objetivo. Estudios previos procedentes de registros (Kauffman HM, *Transplantation* 2005;80:883-889) y series de casos (Stallone G, *N Engl J Med* 2005;352: 1317-1323) han mostrado regresión de procesos neoproliferativos en pacientes que habían recibido SRL. En este ensayo clínico se evaluó como end-point secundario de un ensayo previo la incidencia de tumores durante un periodo de seguimiento de 5 años en enfermos que recibieron Pred+CsA+SRL frente a Pred+SRL tras la retirada a los tres meses de la CsA. El grupo control estuvo más inmunosuprimido que el grupo experimental durante todo el seguimiento y, obviamente, esto hace que no sea el diseño de

estudio más idóneo para objetivar un descenso claro en la aparición de neoplasias. Asimismo, las diferencias en la proporción de pacientes con neoplasia cutáneas entre los grupos no fueron diferentes. Sólo la incidencia de neoplasias no cutáneas fue superior en los enfermos del grupo control frente al experimental. Los autores hacen referencia a que encontraron diferencias significativas en el número de eventos (densidad de incidencia) y en el tiempo al primer evento entre los grupos. Por tanto, y ante los resultados de este estudio parece un poco aventurado proponer que la terapia con pred+SRL puede disminuir la incidencia de tumores cutáneos y no cutáneos a largo plazo tras el trasplante renal. Sería más prudente centrarse en una reducción de la incidencia de tumores no cutáneos, con las reservas de un grupo control con mayor inmunosupresión.

CONCLUSIONES de los REVISORES

La inmunosupresión con pred+SRL puede reducir la incidencia de tumores malignos no cutáneos a largo plazo frente a la terapia combinada de Pred+CsA+SRL.

NOTAS METODOLÓGICAS

1. INTERVALOS DE CONFIANZA: SIMETRÍA O ASIMETRÍA DE LOS INTERVALOS (F. García López)

Los intervalos de confianza indican la imprecisión de una medida de efecto. Se calculan a partir del estimador y del error estándar del parámetro estadístico en estudio (media, proporción, razón). Así, los límites de confianza de algunos estimadores estadísticos se suelen calcular mediante la fórmula

$$\text{Límites} = \text{estimador} \pm z_{\alpha/2} * \text{error estándar},$$

en donde $z_{\alpha/2}$ indica el valor z de la distribución de Gauss que corresponde a una probabilidad de $1-z_{\alpha/2}$ de la distribución, centrada alrededor del valor del estimador. El porcentaje habitual de los intervalos de confianza suele ser del 95%, es decir con un valor $z_{\alpha/2}$ de 0,05 y una $z_{\alpha/2}$ de 1,96, aunque se puede aproximar con el valor de 2. En ese caso, el intervalo de confianza expresa el intervalo en donde se sitúa el 95% de los valores centrales del estimador estudiado con la muestra recogida. Para algunas pruebas estadísticas, como las medias, se emplea la distribución t de Student en lugar de la distribución de Gauss. Muchas pruebas estadísticas tienen los intervalos de confianza simétricos alrededor de la medida cen-

tral de efecto, como sucede con las medias, proporciones o diferencias de medias y proporciones. Sin embargo, las razones (como las razones de riesgo, los riesgos relativos, las reducciones relativas del riesgo, las razones de posibilidades —*odds ratios*— y las razones de riesgos proporcionales) constituyen una excepción pues, al ser pruebas multiplicativas, su cálculo se efectúa en escala logarítmica, para convertir los productos de factores en sumas de factores. Esto quiere decir que los intervalos de confianza de los estimadores son simétricos en la escala logarítmica, pero cuando se transforman de nuevo a la escala ordinaria, mediante exponenciación, dejan de ser simétricos. Por ejemplo, supongamos que obtenemos un riesgo relativo en la escala logarítmica con un valor del estimador de -0,75 y un error estándar de 0,20. El intervalo de confianza del 95% de ese estimador irá de -1,14 a -0,36, completamente simétrico con respecto a -0,75. Sin embargo, dicho estimador, el logaritmo del riesgo relativo, no es fácilmente interpretable. Por tanto, se transforma en riesgos relativos, de modo que la medida central del riesgo es $\exp(-0,75)=0,47$. Igualmente, los límites de confianza del 95% inferior y superior son 0,32 y 0,70, respectivamente. Estos límites ya no son simétricos con respecto a 0,47, pues las diferencias son 0,15 y 0,23. Hemos perdido simetría a cambio de ganar mayor comprensión del significado de la medida.

¿Es la hemodiafiltración veno-venosa continua superior a la hemodiálisis intermitente en términos de supervivencia en los enfermos con fracaso renal agudo? Respuesta mediante una revisión sistemática

V. BARRIO¹, C. QUEREDA², J. ZAMORA³ y F. GARCÍA LÓPEZ⁴

¹Unidad de Nefrología. Fundación Hospital de Alcorcón. ²Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

³Departamento de Bioestadística. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ⁴Unidad de Epidemiología. Hospital Puerta de Hierro. Madrid.

RESUMEN y CONCLUSIONES

Objetivo

Estimar si la hemodiafiltración veno-venosa continua (HDFVVC) es superior a la hemodiálisis intermitente (HDI) en términos de supervivencia en pacientes adultos con fracaso renal agudo (FRA) ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos.

Selección de trabajos

Ensayos clínicos controlados (ECC) y revisiones sistemáticas que comparan la HDFVVC y la HDI para el tratamiento del FRA en enfermos adultos (edad > 19 años). Se excluyeron estudios observacionales y series de casos.

Fuentes de la búsqueda

Se utilizó la sintaxis básica «*hemodiafiltration OR continuous hemodi* OR continuous dialysis*) and acute renal failure and acute renal insufficiency» para la búsqueda en las bases de datos PubMed y Sistema Ovid. Se realizó una búsqueda manual revisando la bibliografía referida en el tópico correspondiente del UpToDate.

Análisis

Los datos se extrajeron por 2 autores y su calidad metodológica se evaluó de acuerdo con las recomendaciones del *Cochrane Renal Group* que incluye el procedimiento de asignación, el enmascaramiento, el análisis por intención de tratar y el seguimiento.

Variables de resultado

Se extrajeron todos los datos relativos a mortalidad, especificando el momento de su recogida, tiempo y circunstancia (mortalidad en UCI u hospitalización). Los valores recogidos se expresan como tasas de mortalidad en el grupo experimental (HDFVVC) y el grupo control (HDI), indicando la reducción absoluta del riesgo RAR y su intervalo de confianza al 95 %.

Agregación de resultados

Los trabajos que reunieron criterios de homogeneidad clínica y metodológica fueron combinados con el modelo de efectos

fijos, utilizando la herramienta Review Manager de la Colaboración Cochrane. La heterogeneidad metodológica se analizó usando el test de ji-cuadrado para $n-1$, grados de libertad, con un valor alfa de 0,05. Se realizó un análisis de sensibilidad ajustando por la calidad metodológica para confirmar los resultados obtenidos.

Resultados

Se identificaron 7 ensayos clínicos que comparaban directamente, de forma prospectiva, aleatorizada y controlada, la supervivencia en enfermos graves con FRA. Casi todos los trabajos publicados presentan problemas de calidad por estar infradimensionados para estudiar la supervivencia, por dudas en la asignación al tratamiento y un número alto de casos perdidos de seguimiento, por diferencia en el grado de severidad inicial o por cierre prematuro del ensayo. Al combinar los resultados, se observó que la mortalidad fue de 64% para la HDI y de 65% para la HDFVVC, con un riesgo relativo de 0,98 (IC 95% 0,89 a 1,07), $p = 0,65$, y sin que existiera una heterogeneidad estadísticamente significativa en los estudios incluidos. Al excluir del análisis el ensayo metodológicamente más cuestionable por sospecha de sesgo de selección, pérdida de seguimiento alta (21%) y diferencias basales en covariables con influencia en el desenlace estudiado, los resultados no se modifican, la mortalidad observada fue de 67% para las técnicas intermitentes de depuración extra-renal frente a 65% en las continuas, con un riesgo relativo de 1,03 (IC 95% 0,94 a 1,14), $p = 0,54$, y de nuevo sin que existiera una heterogeneidad estadísticamente significativa en los estudios incluidos.

Conclusión

La HDFVVC no ofrece beneficio con respecto a la HDI en cuanto a supervivencia, de acuerdo con los datos disponibles en la literatura. Sin embargo, las técnicas continuas conllevan otros posibles beneficios como estabilidad hemodinámica, mejor tolerancia a la ultrafiltración y depuración de solutos que merecen una revisión sistemática para estimar y cuantificar su magnitud, lo que permitiría definir mejor su lugar en el arsenal terapéutico disponible para esta condición con tal alta mortalidad.

SUMMARY and CONCLUSIONS

Objective

To estimate whether continuous veno-venous hemodiafiltration (CVVHDF) is superior to intermittent hemodialysis (IHD) in terms of survival of adult patients with acute renal failure (ARF) admitted to the Intensive Care Unit.

Selection of studies

Controlled clinical trials (CCT) and systematic reviews comparing CVVHDF and IHD for managing ARF in adult patients (age > 19 years). Observational and case series were excluded.

Search sources

The basic syntax «*hemodiafiltration OR continuous hemodi* OR continuous dialysis*) and acute renal failure and acute renal insufficiency» was used to search Pub Med and Ovid System databases. A manual search was done by reviewing the references in the corresponding topic of UpToDate.

Analysis

Data were extracted by two author and their methodological quality was assessed according to the *Cochrane Renal Group* recommendations that include the procedure for assigning, blinding, intention to treat analysis, and follow-up.

Outcomes variables

All data relating to mortality were extracted, specifying the time of collection, time and circumstances (mortality in the ICU or hospitalization). Values gathered are expressed as mortality rates in both the experimental group (CVVHDF) and the control group (IHD), indicating the absolute risk reduction (ARR) and its 95% confidence interval.

Outcomes aggregation

Studies meeting clinical and methodological homogeneity criteria were combined with the fix effect model by using the Re-

view Manager tool from Cochrane Collaboration. Methodological heterogeneity was analyzed by using the chi-squared test for $n-1$ freedom degrees, with an alpha value of 0.05. A sensitivity analysis was done adjusting for methodological quality to confirm the results obtained.

Results

Seven clinical trials directly comparing the survival of severe ARF patients in a prospective, randomized, and controlled way were identified. Almost all published studies have quality problems because of being too small to study survival rates, treatment allocation problems and high numbers of loss to follow-up, differences in initial severity levels, or to premature study closure. When combining the results, it was observed that mortality was 64% for IHD and 65% for CVVHDF, with a relative risk of 0.98 (95% CI 0.89-1.07), $p = 0.65$, with no statistically significant heterogeneity between studies included. When excluding from the analysis the most questionable study due to selection bias, high loss to follow-up (21%), and baseline differences in co-variables influencing the study outcomes, the results are not changed, the observed mortality was 67% for extra-renal intermittent depurative techniques versus 65% for continuous ones, with a relative risk of 1.03 (95% CI 0.94-1.14), $p = 0.54$, again with no statistically significant heterogeneity between studies included.

Conclusión

CVVHDF does not offer any benefit as compared to IHD in terms of survival and according to available data from the literature. However, continuous techniques bring other potential benefits such as hemodynamic stability, better tolerability of ultrafiltration, and depuration of solutes, which merit a systematic review to estimate and quantify their magnitude, and which would allow for better defining their place in the therapeutic armamentarium available for this high-mortality condition.

INTRODUCCIÓN

Aunque la incidencia del fracaso renal agudo (FRA) en el enfermo crítico ingresado en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) no es elevada, en torno al 6 % según uno de los últimos estudios epidemiológicos publicados¹, constituye un grave problema con una alta mortalidad, superior al 50 % en todas las series¹⁻⁶. La introducción de las técnicas continuas de tratamiento renal sustitutivo, cuya primera cita en la literatura se remonta a hace casi 30 años⁷, incluyendo la hemofiltración y la hemodiafiltración venovenosa continua (HDFVVC), hizo concebir esperanzas de mejoría en la supervivencia de los enfermos con respecto a la obtenida mediante técnicas convencionales de hemodiálisis intermitente (HDI). Con la HDFVVC se han descrito beneficios en relación a la HDI en estabilidad hemodinámica, capacidad de ultrafiltración y aclaramiento de solutos⁸⁻¹². A pesar de que los resultados de estos estudios tampoco aportan evidencias definitivas en estos parámetros⁶, los enfermos más graves, hemodinámicamente inestables, se tratan de forma rutinaria en las UCIs con

HDFVVC, lo que dificulta la implementación de ensayos controlados aleatorizados (ECC). Por otra parte, sorprende la generalización de estas técnicas complejas y que consumen gran cantidad de recursos humanos y materiales sin una valoración formal previa de su efectividad, al contrario de lo habitualmente exigido por las agencias reguladoras para la aceptación de cualquier nueva terapia farmacológica en la práctica clínica habitual.

En el año 2002 se publicaron 2 revisiones sistemáticas (RS)^{13,14} que incluían mayoritariamente estudios observacionales, 10 y 12, respectivamente, así como 3 y 6 ensayos clínicos controlados, pero de los cuales sólo dos estaban publicados íntegramente, el resto sólo en forma de abstract. Los resultados globales no mostraron una mejoría de la supervivencia de los pacientes sometidos a técnicas de HDFVVC frente a HDI, aunque el primero de ellos sí mostró una mejor supervivencia de los pacientes sometidos a técnica continuas al realizar un análisis de sensibilidad ajustando por la calidad de los estudios y por la severidad de la población incluida. Por lo tanto, creemos que esta difícil cuestión solo puede discernirse mediante ECA bien diseñados, que incluyan ale-

Tabla 1. Ensayos controlados aleatorizados de comparación de técnicas de depuración continuas frente a hemodiálisis intermitente en fracaso renal agudo

Artículo	Población	Severidad	Técnica	Intervención/Resultados	Observaciones/Calidad
Simpson et al 1993¹⁵ Prospectivo Controlado Aleatorizado Abierto Unicéntrico	123 enfermos con FRA randomizados a HDI o HDFVVC (durante 6 años)	FRA + Insuficiencia respiratoria (no mas datos) No se dispone de otros índices de severidad	HDI cuprofán Baño de bicarbonato HDFVVC, Polisulfona. UF controlada Baño de bicarbonato	Grupo I HDI, n = 58 Grupo II HDFVVC, n = 65 <u>Mortalidad (hospital)</u> : Grupo I: 48/58 (83 %) Grupo II 46/65 (71 %) RAR : 12 % (-2,7 a 26,7) Diferencia ns	Abstract
Kiendorf et al 1994¹⁶	100 enfermos con FRA randomizados a HII o HDFVVC	APACHE II HDI: 24,8 ± 5,8 APACHE II HDFVVC 26 ± 4	HDI. Membr- PMMC X 6 / semana Baño de bicarbonato HDFVVC PAN	Grupo I HDI, n = 52 Grupo II HDFVVC, n = 48 <u>Mortalidad (hospital)</u> : Grupo I: 33/52 (64 %) Grupo II 30/48 (63 %) RAR: -1 (-20 a 18) Diferencia ns	Tesis Doctoral
John et al 2001¹⁸ Prospectivo Controlado Aleatorizado Abierto Unicéntrico	33 enfermos con shock septico randomizados a HII o HDFVVC. Periodo reclutamiento 2 años.	APACHE II HDI: 33 ± 4 APACHE II HDFVVC 34 ± 5	HDI. Membr- polisulfona Resto no especificado. HDFVVC Polisulf. 10 bicarbonato 10 lactato	Grupo I HDI, n = 11 (1 perdido) Grupo II HDFVVC, n = 22 (2 perdido) <u>Mortalidad (hospital)</u> : Grupo I: 7/10 (70 %) Grupo II 14/20 (70 %) RAR: 0 % (- 35 a 35) Diferencia ns Mortalidad no variable 1 ^a	Original publicado Aleatorización: B (no describen sistema de aleatorización) Enmascaramiento: NO investigadores, participantes, asesor, análisis, Análisis por intención de tratar: SI Seguimiento: Completo 30/33 (91%) Estudian pocos casos (no calculo necesidades) Mortalidad no variable 1 ^a Número insuficiente de casos estudiados.
Mehta et al 2001¹⁹ Prospectivo Controlado Aleatorizado Abierto Multicéntrico	De 746 episodios de FRA, 374 necesitan TRS de ellos 166 enfermos con FRA, ingresados en la UVI son randomizados	Apache II (ns) HDI: 23,7 HDFVVC 25,5 Apache III HDI: 87,7 HDFVVC 96,4 P<0.045 Excluyen PAM < 70 o 8 h previas sin drogas va	HDI. Membr- PoliSulf Bicarbonato UF controlada Varios dializadores: ce-lulosicos, PAN; Polisulf. HDFVVC Polisulf. o PAN	I) HDI (n =82) II) HDFCVV (n = 84) <u>Mortalidad en UVI (%)</u> : I) 34 (41,5) ; II) 50 (59,5) ; P < 0,02 RAR = -18,1 % (-33 a ∞) <u>Mortalidad en hospital (%)</u> : I) 39 (47,6) ; II) 55 (65), P < 0.02. RAR = - 17,9 % (-32,8 a ∞) No diferencia en las tasas de recuperación de función renal o duración del ingreso.	Original publicado Aleatorización: A. Sin embargo los médicos excluyen aleatorizar 34/82 (22%) Enmascaramiento: No investigadores, participantes, asesor, análisis, Análisis por intención de tratar: SI Seguimiento: 35/166 (21%) no completan el estudio Número insuficiente de casos estudiados Existen diferencias básicas entre los grupos en co-variables que influyen en la supervivencia (APACHE II peor en HDFVVC) ¿por azar? En este estudio la mortalidad es menor en HDI.
Augustine et al 2004²⁰ Prospectivo Controlado Aleatorizado Abierto Unicéntrico	80 enfermos con FRA, estratificados por índice de severidad de la enfermedad. Periodo reclutamiento 39 meses	No definición de FRA ni criterios de diálisis. Utilizan el índice de severidad de la Cleveland Clinic. HDI: 12 ± 3,2 HDFVVC 11,6 ± 2,7	Objetivo KT/V 3,6/ semana Ambas Polisulfona + Bicarbonato	N = 105 I) HDI (n =40) ; II) HDFCVV (n = 40) <u>Mortalidad hospital</u> : diferencia ns I) 28 (70%); II) 27 (67,5%) RAR 2,5 % (-17,8 a 22,8) (solo 3 mueren fuera de la UCI) No diferencia en las tasas de preservación de la diuresis, recuperación de función renal o duración del ingreso.	Aleatorización: B. 25/105 (24%) excluidos de randomización Enmascaramiento: NO investigadores, participantes, asesor, análisis, Análisis por intención de tratar: SI Seguimiento: 100 % de los randomizados. Número insuficiente de casos estudiados, sin calculo tamaño muestral Gravedad difícil de validar por utilizar índice. Tampoco indican n° de casos con ventilación mecánica o sepsis.
Uehlinger et al 2005²¹ Prospectivo Controlado Aleatorizado Abierto Unicéntrico	De 191 FRA a los que se indica TRS sustitutivo, 125 aleatorizados a HDVVC o HDI. Los 62 no incluidos por razones logísticas. Reclutamiento 30 meses	Clasifican por índice SAS, n° órganos afectos y etiología. Los resultados son equivalentes en ambos grupos.	HDFVVC PAN (AN69) Lactato C urea y Cr ~ 30 ml/min HDI Polisulfona Bicarbonato	I) HDI n = 55 II) HDVVC n= 70 <u>Mortalidad Hospital</u> : I) 26 (47 %) II) 36 (51 %) RAR 4% (14 a 21). No diferencias en las tasas de recuperación de función renal, tiempo en diálisis, estabilidad hemodinamica o duración del ingreso	Aleatorización A. 2:1 correcta. Pero 62 (32%) no se incluyen por no tener en ese momento maquina + 4 excluidos por violación protocolo. Enmascaramiento: NO investigadores, participantes, asesor, análisis, Análisis por intención de tratar: SI Seguimiento: 100 % de los randomizados. Mantienen todos los enfermos en el tratamiento asignado. Pero, el estudio no fue completado por imposibilidad de cumplir esto por más tiempo. Debilidad: no llegan a alcanzar el número de casos necesario para completar el estudio. Algunos problemas en aleatorización
Vinsonneau et al 2006²² Prospectivo Controlado Aleatorizado Abierto Multicéntrico	360 enfermos con FRA a los que se indica tratamiento renal sustitutivo, aleatorizados a ser tratados con HDVVC o HDI. Reclutamiento 42 meses	SAS 64 vs 65 LOD 10 vs 10 otros parámetros: no diferencias	HDFVVC PAN (AN69) Bicarbonato HDI PAN (AN69) Bicarbonato	I) HDI n = 184. II) HDVVC n= 175 <u>Mortalidad 60 días (Variable 1^a)</u> : I) 126 (68,5%) II) 118 (67,4%); RAR 1 (-8,6 a 10,7) <u>Mortalidad 28 días (Variable 2^a): 58,2 vs 61,1</u> <u>Mortalidad 90 días (Variable 2^a): 72,8 vs 71,5</u> No diferencia en recuperación de función renal o duración del ingreso en UCI o Hospital.	Aleatorización A. Correcta Ciego: NO investigadores, NO participantes, SI eventos y análisis, Análisis por intención de tratar: SI Seguimiento: 100 % de los randomizados, Ajuste de tamaño muestral después de 20 meses de estudio por tasa de supervivencia menor que la estimada. Estudio de gran calidad, que puede considerarse que resuelve definitivamente la pregunta planteada: La HDFVVC no aventaja a la HDI en términos de supervivencia del FRA.

Tabla 2. Revisiones sistemáticas de comparación de técnicas de depuración continuas frente a hemodiálisis intermitente en fracaso renal agudo

Trabajo	Criterios de búsqueda Variables de resultado	Estudios seleccionados	Resultados	Calidad	Conclusiones
Kellum et al 2002¹³	Ensayos controlados aleatorizados y estudios observacionales que comparan HDVVC y HDI en el tratamiento del FRA en adultos. Variable de Resultado: Mortalidad (UCI; Hospital)	10 estudios observacionales 3 ECC (solo 1 publicado)	Mortalidad: RR para HDI 0,93 (IC 95% 0,79 a 1,09) p = 0,29. Realiza ajuste por calidad y severidad obteniendo menor mortalidad en tratados con HDFVVC. RR 0,72 (0,60-0,87)	Revisión sistemática realizada básicamente con estudios observacionales. Es cuestionable la validez de utilizar estos para valorar el resultado de dos técnicas.	Los datos no son concluyentes en relación al tratamiento del FRA con HDI o HDFVVC
Tonelli et al 2002¹⁴	Ensayos controlados aleatorizados y estudios observacionales que comparan HDVVC y HDI en el tratamiento del FRA en adultos. Variable de Resultado: Mortalidad (UCI Hospital)	12 Estudios observacionales 6 ECC (solo 2 artículos publicados completos)	Mortalidad: RR para HDI 0,96 (IC 95% 0,85 a 1,08) p = 0,50	Revisión sistemática realizada con todos los criterios de calidad, pero que solo puede incluir 2 estudios controlados publicados, 1 de ellos de baja calidad	HDFVVC no mejora la supervivencia del enfermo o la conservación renal de enfermos con FRA en relación a la HDI

atoriamente poblaciones de enfermos con FRA con criterios de severidad semejantes, y analizados en tiempos predefinidos, con la incidencia de muerte como variable principal. En estos últimos años, se han publicado varios trabajos que cumplen estos criterios de calidad metodológica, por lo que -dada la trascendencia clínica y económica del tema-, nos ha parecido de interés el realizar una revisión sistemática que incluya la búsqueda y análisis de los ensayos clínicos prospectivos y controlados realizados sobre el tema.

MATERIAL Y MÉTODO

1. Objetivo

Estimar en base a los estudios clínicos de calidad publicados, si la intervención hemodiafiltración veno-venosa continua es superior a la hemodiálisis intermitente en términos de supervivencia de los pacientes adultos con fracaso renal agudo.

2. Criterios para la selección de trabajos

- Criterios de inclusión: ensayos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas, que comparen las intervenciones terapéuticas hemodiafiltración veno-venosa continua y la hemodiálisis intermitente para el tratamiento del fracaso renal agudo, en enfermos adultos (edad > 19 años)
- Criterios de exclusión:
 - edad < 19 años
 - enfermos con insuficiencia renal crónica (IRC) previa al FRA
 - revisiones, excepto revisiones sistemáticas
 - estudios observacionales y casos clínicos
 - se excluyeron los trabajos de los que no se disponía de resumen en francés, español o inglés

3. Fuentes de la búsqueda

Se utilizó la siguiente sintaxis básica (hemodiafiltración OR continuous hemodi* OR continuous dialysis) AND acute renal failure AND acute renal insufficiency» para la búsqueda en las siguientes bases de datos:

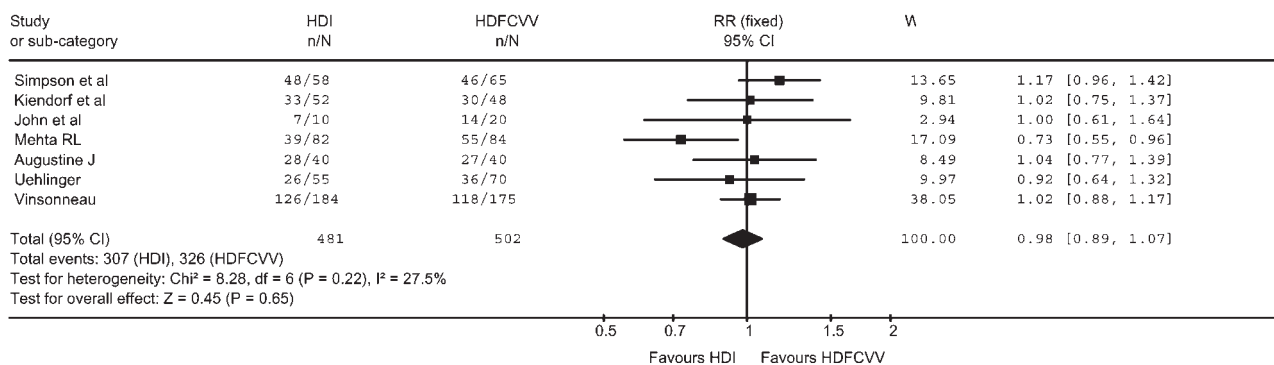
- PubMed**, seleccionando: Clinical Queries/Clinical Study Category:Therapy/Scope: broad-sensitive search and narrow-specific search and/Clinical Study Category: Systematic Reviews. Limits: Age Adults 19+ years.
- Sistema Ovid**, Seleccionando: Medline 1966 hasta 2006; Embase 1974 until most recent; Pascal (French literature database); Cochrane Controlled Trials Register; Cochrane Database of Systematic Reviews.
- Búsqueda manual**: Revisando la bibliografía de los ensayos clínicos y revisiones sistemáticas encontrados. Bibliografía referida en el tópico correspondiente del UpToDate.

4. Análisis de los datos

Los datos fueron extraídos y su calidad analizada independientemente por dos de los autores (VB y CQ) usando el listado para evaluación de la calidad metodológica de la Cochrane Renal Group. Los aspectos específicos de calidad metodológica que se evaluaron fueron: 1.- Procedimiento de la asignación; 2.- Enmascaramiento; 3.- Análisis por intención de tratar; 4.- Seguimiento (ver abajo el listado de la Cochrane Renal Group). No se realizó ocultamiento de autores y de la revista para su valoración. Las discrepancias entre los revisores se resolvieron por consenso, consultando con un tercer autor (FGL).

Figura 1. Metaanálisis que incluyen todos los ensayos

Review: Hemodiafiltración veno-venosa continua VS Hemodialisis intermitente
 Comparison: 01 Mortalidad en Hospital
 Outcome: 01 Mortalidad en Hospital



5. Variables de resultado

Se extrajeron todos los datos relativos a mortalidad, especificando el momento de su recogida, tiempo y circunstancia (mortalidad en UCI u hospitalización). Los valores recogidos se expresan como tasas de mortalidad en el grupo experimental (HDFVVC) y el grupo control (HDI), indicando la reducción absoluta del riesgo RAR y su intervalo de confianza al 95%.

6. Agregación de resultados

Se evaluó si los estudios reunían criterios de homogeneidad clínica y metodológica:

- Población incluida : adultos (>19 a); exclusión de los casos con IRC previa; causas de FRA.
- Intervenciones: HDFVVC vs HDI.
- Expresión de las variables de resultado.
- Criterios de calidad (de acuerdo con 4).

Los trabajos que reunieron criterios de homogeneidad clínica y metodológica fueron combinados con el modelo de efectos fijos, utilizando la herramienta Review Manager de la Colaboración Cochrane. La heterogeneidad metodológica, se analizó usando el test de ji-cuadrado para $n-1$ grados de libertad, con un valor alfa 0,05. Se realizó un análisis de sensibilidad ajustando por la calidad metodológica para confirmar y matizar los resultados obtenidos.

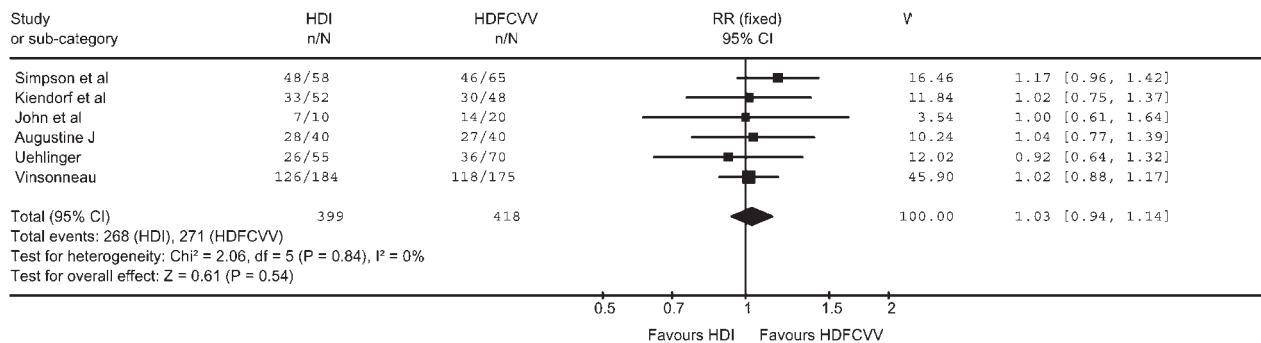
RESULTADOS

En la tabla 1 se resumen los datos obtenidos de los distintos ECC analizados y en la tabla 2 los de las 2 revisiones sistemáticas publicadas.

La búsqueda proporcionó 320 citas, de las que 24 trataban aspectos relacionados con la supervivencia en cohortes de enfermos tratados con HDFCVV y HDI, pero sólo se identificaron 8 ensayos clínicos¹⁵⁻²² y 2 revisiones sistemáticas^{13,14}, que compararan directamente, de forma prospectiva, aleatorizada y controlada la supervivencia en enfermos graves con FRA. Uno de ellos¹⁷ se excluyó por ser un resumen de un trabajo publicado posteriormente²⁰. De los restantes, el estudio de Simpson¹⁵ está publicado únicamente como resumen y el trabajo de Kiendorf¹⁶ tampoco ha sido publicado en su integridad. Procede de una tesis doctoral y los datos para este estudio han sido extraídos de la publicación de Tonelli et al¹⁴. Casi todos los trabajos publicados, presentan problemas de calidad. En el trabajo de John¹⁸, que recluta a enfermos con FRA secundario a shock séptico, la variable primaria de resultado no es la mortalidad sino la valoración de la microcirculación esplácnica, por lo que el estudio se diseñó y se realizó en muy pocos enfermos. En el estudio de Mehta y cols.¹⁹, el principal problema es que los grupos no son comparables en el momento de la aleatorización ya que existen diferencias en co-variables que influyen en la supervivencia (número de órganos afectados y APACHE III peor en HDFVVC). La técnica de aleatorización descrita es correcta, por lo que los autores atribuyen la diferencia al azar. Sin embargo, probablemente se trate de una aplicación incorrecta de la misma, como se pone de manifiesto al constatar que hasta el 22% de los casos no es aleatorizado por decisión del clínico que atendía al enfermo, sin que se expliquen los motivos concretos de la exclusión. Además, el número de casos perdidos de seguimiento es alto (21%). El ensayo publicado por Augustine²⁰ también adolece de problemas metodológicos, no se definen los criterios para cumplir FRA ni se explicitan los requerimientos para el inicio del tratamiento renal sustitutivo con diálisis, el grado de severidad es difícil de comparar con el de otros estudios

Figura 2. Metaanálisis que excluye el ensayo de Mehta et al

Review: Hemodiafiltración veno-venosa continua VS Hemodialisis intermitente
 Comparison: 01 Mortalidad en Hospital
 Outcome: 02 Mortalidad en Hospital (análisis de sensibilidad)



al utilizar un índice propio, no se indica el número de casos con ventilación mecánica o sepsis, pero, sobre todo, el número de casos incluidos es insuficiente para mostrar diferencias en la supervivencia y no se detalla en la publicación un cálculo formal del tamaño muestral. En el trabajo de Uehlinger²¹, 62 (32%) de los 191 pacientes que cumplían criterios de inclusión no fueron aleatorizados por problemas logísticos (ausencia de monitor disponible para HDFVVC en el momento de la inclusión). No se perdió en el seguimiento a ningún enfermo y todos se mantuvieron en el brazo de tratamiento asignado. Pero, el estudio se cerró a los 30 meses, antes de conseguir el número predefinido en cada brazo de tratamiento (100 pacientes), al no poder garantizar que no se incluyeran pacientes por razones médicas. El último ensayo, publicado por Vinsonneau²², es el de mayor tamaño, aunque se redujo el tamaño muestral después de 20 meses de estudio por una tasa de supervivencia observada menor que la estimada a priori. Este ensayo es de gran calidad metodológica.

En la figura 1 se muestra el resultado del meta-análisis realizado con el modelo de efectos fijos, la mortalidad fue de 64 % (307/481) para la HDI y de 65 % (326/502) para la HDFVVC, con un riesgo relativo de 0,98 (IC 95% 0,89 a 1,07), test para efecto global $Z = 0,45$, $p = 0,65$, y sin que existiera una heterogeneidad estadísticamente significativa ($\text{Chi}^2 8,28$, 6 grados de libertad, $p = 0,22$) en los estudios incluidos. Estos resultados no se modifican sustancialmente al excluir del análisis el ensayo de Mehta¹⁹ que es el metodológicamente más cuestionable por sospecha de sesgo de selección, pérdida de seguimiento alta (21%) y diferencias basales en covariables, como grado de severidad estimado por APACHE III con influencia en el desenlace estudiado. En la figura 2 se muestran los resultados de esta aproximación, la mortalidad fue de 67% (/268/399) para las técnicas intermitentes de depuración extra-renal frente a 65% (271/418) en las continuas, con un riesgo relativo de 1,03 (IC 95% 0,94 a 1,14), test para efecto global $Z = 0,61$, $p = 0,54$, y sin que existiera una heterogeneidad estadísticamente

significativa ($\text{Chi}^2 2,06$, 5 grados de libertad, $p = 0,84$) en los estudios incluidos.

DISCUSIÓN

El resultado más relevante de esta revisión sistemática es que a pesar de su utilización generalizada en las UCIs para el tratamiento del FRA, la HDFVVC no es superior a las técnicas intermitentes de depuración extra-renal en términos de supervivencia. Estos resultados son consistentes y de similar magnitud en todos los ensayos clínicos publicados, salvo en 1 de ellos¹⁹, que obtiene un resultado opuesto aunque es el metodológicamente más cuestionable por problemas de sesgos de selección, de seguimiento y de desequilibrio en variables de severidad inicial de la población incluida con influencia demostrada sobre la supervivencia. Otra de las debilidades de los ensayos radica en que están claramente infradimensionados para variable de mortalidad, salvo el último publicado, aunque por este mismo motivo la técnica del meta-análisis es útil para aumentar la potencia y precisión de la estimación del efecto. En todos los ensayos se realizó un análisis por intención de tratamiento. Sin embargo ninguno de los ensayos se realizó con enmascaramiento por evidentes dificultades logísticas, aunque esta circunstancia no es imprescindible para valorar variables de desenlace como mortalidad. Otra de las limitaciones de difícil solución, tanto por la falta de datos en las publicaciones como por la ausencia de estandarización, es la dificultad para comparar la dosis de diálisis administrada con las diferentes técnicas, sobre todo a la vista de su efecto sobre la supervivencia de acuerdo con dos publicaciones recientes, tanto para la HDI²³ como para la HDFVVC²⁴. Los resultados de un reciente estudio de Cho y cols.⁶, a pesar de tener un diseño observacional no aleatorizado ni controlado, aún arroja más dudas sobre la efectividad del tratamiento con técnicas continuas en pacientes con FRA al encontrar una mayor mortalidad (RR 1,92; IC 95% 1,28 a 2,89) de la HDFVVC frente a la HDI en cerca de 400 pacientes, incluso tras ajustar por una puntuación de

asignación a la técnica de depuración extra-renal empleada y por variables que definen la severidad del cuadro como edad, fallo hepático, sepsis, trombopenia, niveles séricos de urea y de creatinina, que se asocian con la mortalidad.

CONCLUSIÓN

La HDFVVC no ofrece beneficio con respecto a la HDI en cuanto a supervivencia. De acuerdo con los datos disponibles en la literatura, no se puede decir que una sea superior a otra, incluso algunos datos recientes

parecen sugerir que las técnicas continuas podrían resultar perjudiciales en términos de mortalidad, aunque esta cuestión no se resolverá hasta que dispongamos de un estudio controlado mas amplio, sin sesgos de selección en la población con FRA. Finalmente, resaltar que sin duda las técnicas continuas conllevan otros posibles beneficios como la estabilidad hemodinámica, la mejor tolerancia a la ultrafiltración y depuración de solutos que quizá merezcan una revisión sistemática para estimar y cuantificar su magnitud, lo que permitiría definir mejor su lugar en el arsenal terapéutico disponible para esta condición con tan alta mortalidad.

Bibliografía

1. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, et al. Acute Renal Failure in Critically Ill Patients: A Multinational, Multicenter Study. *JAMA* 2005; 294: 813-818.
2. Himmelfarb J, Toloff-Rubin N, Chandran P, Parker RA, Wingard RL, Hakim R. A multicenter comparison of dialysis membranes in the treatment of acute renal failure requiring dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 257-266.
3. Gastaldello K, Melot C, Kahn RJ, Vanherweghem JL, Vincent JL, Tielemans C. Comparison of cellulose diacetate and polysulfone membranes in the outcome of acute renal failure. A prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 224-230.
4. Marshall MR, Golper TA, Shaver MJ, Alam MG, Chatoth DK. Sustained low-efficiency dialysis for critically ill patients requiring renal replacement therapy. *Kidney Int* 2001; 60: 777-785.
5. Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JG, Zandstra DF, Kesecioglu J. Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: A prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 2002; 30: 2205-2211.
6. Cho KC, Himmelfarb J, Paganini E, Ikizler TA, Soroko SS, Mehta RL, Chertow GM. Survival by Dialysis Modality in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3132-3138.
7. Kramer P, Wigger W, Rieger J, Matthaei D, Scheler F. Arteriovenous haemofiltration: A new and simple method for treatment of over-hydrated patients resistant to diuretics. *Klin Wochenschr* 1977; 55: 1121-1122.
8. Davenport A, Will EJ, Davison AM. Continuous vs. intermittent forms of haemofiltration and/or dialysis in the management of acute renal failure in patients with defective cerebral autoregulation at risk of cerebral oedema. *Contrib Nephrol* 1991; 93: 225-233.
9. Davenport A, Will EJ, Davison AM. Effect of renal replacement therapy on patients with combined acute renal and fulminant hepatic failure. *Kidney Int Suppl* 1993; 41: S245-S251.
10. Clark WR, Mueller BA, Alaka KJ, Macias WL. A comparison of metabolic control by continuous and intermittent therapies in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1413-1420.
11. Misset B, Timsit JF, Chevret S, Renaud B, Tamion F, Carlet J. A randomized cross-over comparison of the hemodynamic response to intermittent hemodialysis and continuous hemofiltration in ICU patients with acute renal failure. *Intensive Care Med* 1996; 22: 742-746.
12. Tan HK, Bellomo R, M'Pisi DA, Ronco C. Phosphatemic control during acute renal failure: Intermittent hemodialysis versus continuous hemodiafiltration. *Int J Artif Organs* 2001; 24: 186-191.
13. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, Leblanc M, Griffin M, Ramakrishnan N, Linde-Zwirble WT. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 29-37.
14. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D. Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 875-885.
15. Simpson HK, Allison ME. Dialysis and acute renal failure: Can mortality be improved? *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 946A.
16. Kierdorf H. Einflub der kontinuierlichen Hamofiltration auf Proteinkatabolismus, Mediatorsstanzen und Prognose des akuten Nierenversagens. Medical Faculty, Technical University, Aachen, Germany, 1994.
17. Sandy D, Moreno L, Lee J, Paganini EP. A randomized stratified, dose equivalent comparison of continuous veno-venous hemodialysis (CVVHD) vs intermittent hemodialysis (IHD) support in ICU acute renal failure patients (ARF). *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 225A.
18. John S, Griesbach D, Baumgartel M, et al. Effects of continuous haemofiltration vs intermittent haemodialysis on systemic haemodynamics and splanchnic regional perfusion in septic shock patients: A prospective, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 320-327.
19. Mehta RL, McDonald B, Gabbal FB, et al. Collaborative Group for Treatment of ARF in the ICU. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2001; 60: 1154-1163.
20. Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, Paganini EP. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 1000-1007.
21. Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P, et al. Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1630-1637.
22. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicenter randomised trial. *Lancet* 2006; 368: 379-385.
23. Schiffl H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 305-310.
24. Ronco C, Bellomo R, Homal P, et al. Effects of different dose in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 26-30.

El ensayo clínico: la herramienta básica de investigación con seres humanos

J. PASCUAL^{1,2,*}, D. HERNÁNDEZ^{2,**}, I. DE PABLO LÓPEZ DE ABECHUCO^{1,***} y M.^a A. GÁLVEZ MÚGICA^{1,***}

¹Miembros del CEIC del Hospital Ramón y Cajal. ²Grupo de Medicina Basada en la Evidencia de la Sociedad Española de Nefrología. Comité Ético de Investigación Clínica. *Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. **Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife. ***Farmacóloga Clínica. Agencia de Ensayos Clínicos. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Introducción

Un ensayo clínico (EC), en un sentido amplio, y desde un punto de vista legal y ético, es cualquier investigación realizada en seres humanos¹⁻². Los EC surgen como la respuesta científica a la necesidad ética de garantizar la eficacia y la seguridad de los tratamientos que reciben los pacientes, y proporcionan un método controlado, objetivo y reproducible para medir los efectos de un tratamiento sobre la salud, permitiendo establecer una opinión objetiva sobre su utilidad.

Los EC se caracterizan por los siguientes aspectos (tabla 1):

1) Son *estudios experimentales*, se llevan a cabo en seres humanos que se asignan (al azar) a uno de los grupos de intervención objeto de estudio. A diferencia del estudio observacional, el investigador interviene en el curso normal de los acontecimientos, de forma que se condiciona el tratamiento que reciben los pacientes³.

2) Son siempre *prospectivos*, se planifican y a continuación se realizan, siguiendo la evolución de los sujetos de investigación a lo largo del tiempo.

3) Se emplea una intervención o se administra un tratamiento que normalmente difiere del habitual (sustancia no autorizada como especialidad farmacéutica o en condiciones de uso distintas a las autorizadas) y por ello puede no aportar beneficio al sujeto. Esta posibilidad cierta de no beneficio, tiene connotaciones legales y éticas relacionadas con la protección de los pacientes.

Correspondencia:

Julio Pascual

Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal
Ctra. Colmenar, Km. 9,100. 28034 Madrid

La realización de un EC es un proceso complejo, y va dirigido a una finalidad determinada. El investigador debe ser consciente de la viabilidad y factibilidad del proyecto que se propone realizar, y debe cuestionarse desde el principio la aplicabilidad de sus futuros hallazgos, tanto si éstos son positivos como negativos. El éxito de la investigación propuesta dependerá, en última instancia, de lo bien planificado que esté el EC y de cómo se hayan identificado *a priori* los problemas que puedan surgir a lo largo del mismo.

El primer paso en el desarrollo del EC es la formulación de los objetivos, es decir de la pregunta que se desea contestar (fig. 1). Es fundamental plantearla de forma clara y concisa para que a partir de ella pueda definirse un objetivo concreto.

Según el tipo o naturaleza del EC, esta pregunta irá orientada bien al fármaco en estudio, bien a resolver un problema clínico. Asimismo, determinará la metodología, los criterios de inclusión/exclusión de los participantes, el tipo de EC, el número de individuos incluidos, la duración y los parámetros o variables de respuesta que se vayan a medir. Con todas estas decisiones tomadas, debe redactarse un protocolo del EC.

Uno de los errores más habituales en este primer paso es pretender dar respuesta a muchas preguntas al mismo tiempo. Esta estrategia conduce en muchas ocasiones a que el estudio propuesto no sea capaz de responder de forma correcta a ninguna de las cuestiones planteadas. Por tanto, será preferible centrarse en pocas preguntas básicas, incluso marcarse un único objetivo con relevancia clínica, y a partir de ahí, formular una hipótesis de trabajo: «Una respuesta aproximada a un problema bien formulado es mucho más valiosa que una respuesta exacta a un problema aproximado».

El segundo aspecto más importante es evitar sesgos o errores sistemáticos que pueden dificultar la interpretación del investigador sobre la eficacia de las diferentes intervenciones. Nos ocuparemos con detalle de todos estos aspectos a lo largo de este capítulo.

Tabla 1. Definición legal de ensayo clínico con medicamentos (Ley 25/1990 del Medicamento y Real Decreto 223/2004 por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos)

Real Decreto 223/2004. Artículo 2. Definiciones.

1. *Ensayo clínico*: Toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia.

A estos efectos, se aplicará la siguiente definición de *medicamento en investigación*: Forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización de comercialización cuando se utilicen o combinen (en la formulación o en el envase) de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre un uso autorizado.

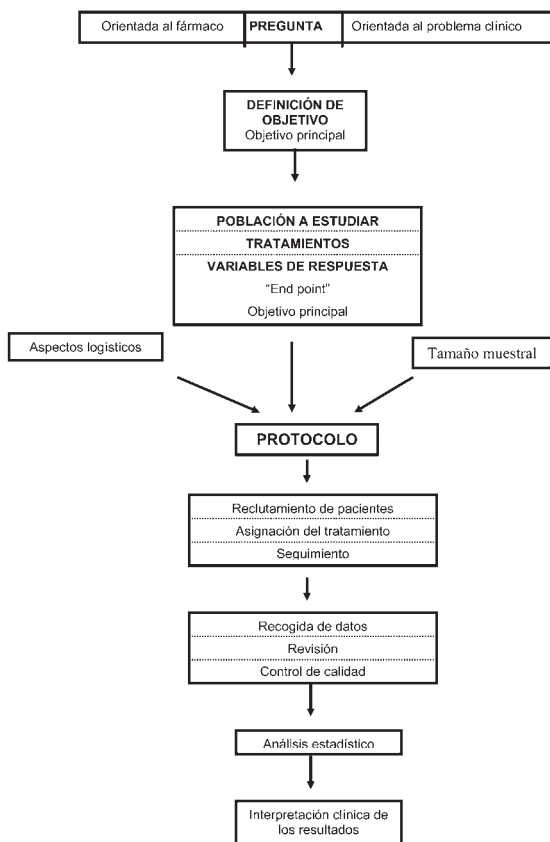
Ley 25/1990 del Medicamento. Título III, de los ensayos clínicos. Artículo 59. Definición.

1. *Ensayo clínico*: Toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia.

2. No estarían sometidos a lo dispuesto en el presente capítulo los estudios observacionales. A los efectos de esta Ley, se entiende por estudio observacional el estudio en el que los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones normales de la práctica clínica. La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por un protocolo de ensayo, sino que estará determinada por la práctica habitual de la medicina, y la decisión de prescribir un medicamento determinado estará claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica, y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos.

Estos estudios post-autorización de tipo observacional tienen su propio marco reglamentario recogido en el RD 711/2002, en el anexo VI de la Circular 15/2002 de la AEMPS, y la Orden de la Consejería de Sanidad específica de cada Comunidad Autónoma (aquellas en las que se encuentra regulado).

Figura 1. Distintas fases del desarrollo de un ensayo clínico



Clasificación

Conceptualmente, sólo las tecnologías eficaces pueden ser efectivas, pero la eficacia en sí misma no es suficiente para alcanzar la efectividad. Por ejemplo, disponemos de inmunosupresores muy *eficaces* en el arsenal terapéutico del trasplante renal. Sin embargo, si no se administran adecuadamente, o el diagnóstico de rechazo no es precoz, estos fármacos no tendrán *efectividad*. Con estas premisas, Schwartz y Lellouch propusieron en 1967 una clasificación de los EC de acuerdo a sus objetivos⁴ (tabla 2): 1) *EC explicativos*, que intentan demostrar la eficacia en el ser humano partiendo de experimentos previos en animales y corresponden a los EC en *fase I y II*. Evalúan el efecto en condiciones experimentales y sus objetivos serán: farmacocinéticos, farmacodinámicos, dosis-respuesta, eficacia y seguridad. Esta evaluación de la eficacia terapéutica se centra en el alivio sintomático, la curación, la prevención y la calidad de vida. 2) *EC pragmáticos*, que intentan demostrar la efectividad y constituyen los EC en *fase III y IV*. Evalúan el efecto en condiciones lo más parecidas a la práctica habitual y sus objetivos serán efectividad, eficiencia y tolerabilidad.

Todos los posibles objetivos de un EC deben ser evaluados durante el desarrollo clínico del fármaco. Por ello, las Agencias Regulatoras encargadas de su aprobación y registro lo han dividido en cuatro fases bien delimitadas. Existe cierta confusión terminológica al respecto, ya que para algunos estas fases sirven tanto para describir

Tabla 2. Principales características de los ensayos clínicos explicativos y pragmáticos

Explicativos	Pragmáticos
Objetivo: Obtener conocimiento sobre un determinado Fármaco	Objetivo: Decidir la aplicación clínica de un tratamiento
Fases I/II	Fases III/IV
Criterios de selección de la población más estrictos	Criterios de selección de la población más laxos
Muestras más homogéneas	Muestras más heterogéneas
Tamaños muestrales más pequeños	Tamaños muestrales mayores
Validez interna	Validez externa
Análisis por protocolo	Análisis por intención de tratar
Parámetro de evaluación con significación biológica	Parámetros de evaluación «fuertes» (mortalidad, supervivencia)

el estado del desarrollo de la nueva molécula o producto en fase de investigación (PEI), como para caracterizar un determinado tipo de diseño.

Los estudios de *Fase I* constituyen el primer paso en la investigación de una sustancia o medicamento en el hombre y se limitan al terreno experimental y/o a sus efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos. Los efectos que se analizan son la toxicidad sobre órganos vitales, estudios de tolerancia local (vía de administración), estudios de mutaciones y alteraciones cromosómicas *in vitro* y la farmacocinética animal. Proporcionan el perfil aproximado de seguridad y tolerancia del producto en sujetos sanos o en algunos casos en pacientes (oncología, SIDA, trasplante ...), y orientarán la pauta de administración para estudios posteriores. Su objetivo fundamental es la obtención de la máxima información mediante la mínima exposición.

Suelen ser EC abiertos, no aleatorizados y muchas veces no comparativos.

La *Fase II* comienza cuando se completan algunos estudios preclínicos que garanticen la pruebas de genotoxicidad y los análisis de toxicidad en dosis repetidas. Los EC de esta fase II suelen realizarse en pacientes que padecen la enfermedad o entidad clínica de interés, estables, con pocos o ningún fármaco asociado y con número limitado de pacientes. Su principal objetivo será conocer la dosis que consigue el mejor perfil riesgo/beneficio y la eficacia piloto. Generalmente estos EC son controlados, y con asignación aleatoria del tratamiento. Algunas clasificaciones distinguen a su vez una *fase IIa* (estudios piloto realizados en pocos pacientes, con criterios de inclusión / exclusión más estrictos) y una *fase IIb* (que evalúa la eficacia y la seguridad en un mayor número de pacientes y representa una demostración más rigurosa de la eficacia del nuevo compuesto).

Antes de iniciar la *Fase III*, deberán completarse algunos estudios de reproducción y de toxicidad en dosis repetidas. Los EC de Fase III están destinados a evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento experimental intentando reproducir las condiciones de uso habituales y considerando las alternativas terapéuticas disponibles en la indicación estudiada.

Lo ideal es comparar frente al mejor tratamiento, a la mejor alternativa existente. Aunque también cabe la po-

sibilidad de hacerlo frente al más utilizado. Lo frecuente es que ambos coincidan, pero a veces no es así. Se realizan en un mayor grupo de pacientes (varias decenas a miles), seleccionados con unos criterios de inclusión / exclusión más laxos, que normalmente se encuentran polimedcados y nos permitan hacer una extrapolación de los resultados al resto de la población (validez externa).

Podemos a su vez distinguir las fases IIIa y b. La Fase IIIa incluye EC que se llevan a cabo una vez determinada la eficacia terapéutica, pero antes de ser enviada a las Autoridades Reguladoras la solicitud de aplicación del nuevo compuesto, y constituyen la evidencia de efectividad terapéutica que se exige para la tramitación del expediente del nuevo compuesto. Con frecuencia son considerados como «*pivotal trials*». La Fase IIIb incluye estudios que se realizan una vez aceptada la tramitación y antes de la aprobación y comercialización del nuevo compuesto.

La *Fase IV* constituye la ampliación de conocimiento sobre la eficacia del fármaco durante su uso prolongado una vez obtenida la aprobación para la comercialización, además de las reacciones adversas que ocurren con el uso del tratamiento a largo plazo, la información sobre datos comparativos, las interacciones medicamentosas, la acción del fármaco en poblaciones especiales: niños, ancianos, gestantes, renales o hepatópatas, eficacia en nuevas indicaciones (fase IV. II), etc.

En esta fase se cruzan objetivos científicos y comerciales, siendo a veces difícil encontrar la línea divisoria.

Las fases anteriormente descritas suelen transcurrir de forma consecutiva, aunque en ocasiones pueden superponerse entre sí, comenzando una fase posterior sin haber terminado las previas (fig. 2).

Población de estudio

En la identificación de los *sujetos candidatos* a participar en el ensayo, la fuente de reclutamiento (población general, pacientes ambulatorios u hospitalizados, etc.) y la especificación de los criterios de inclusión y exclusión pueden ser determinantes de la representati-

vidad y homogeneidad de la muestra. Cuando se establecen unos criterios de selección muy restrictivos, la muestra de sujetos es muy homogénea (característico de fases precoces), pero será representativa únicamente de un determinado subgrupo de la población y los resultados o conclusiones obtenidos a partir de estos ensayos pueden tener limitaciones en su aplicación en la población de referencia u otras poblaciones (*validez externa*).

El número de sujetos o tamaño de la muestra que se ha de incluir (fig. 3) será definido en función de:

- El objetivo del estudio propuesto y las variables elegidas para evaluar dicho objetivo (tabla 2): los *estudios explicativos* tendrán criterios de selección más estrictos y muestras más homogéneas, ideales para poner de manifiesto un determinado efecto terapéutico (*validez interna*), los *estudios pragmáticos* tendrán criterios de selección más laxos (muestras más heterogéneas), entrarán en ellos mayor número de sujetos, y tendrán mayor capacidad de generalizar los resultados a la población a la que van dirigidos (*validez externa*).

- Magnitud de las diferencias que se quieren poner de manifiesto en la comparación.

- El lugar en el que se realiza la investigación: pacientes ingresados en un hospital, pacientes ambulatorios, mixto.

- Fase de desarrollo en la que nos encontremos (fase I vs fase III).

- Probabilidad de afirmar, después de la evaluación de los resultados, que existen diferencias entre los grupos de tratamiento, cuando en realidad éstas no existen (*error tipo I* o α).

- Probabilidad de afirmar que no existen diferencias entre los grupos, cuando en realidad éstas existen (*error tipo II* o β). Esto constituye la potencia o poder estadístico del estudio.

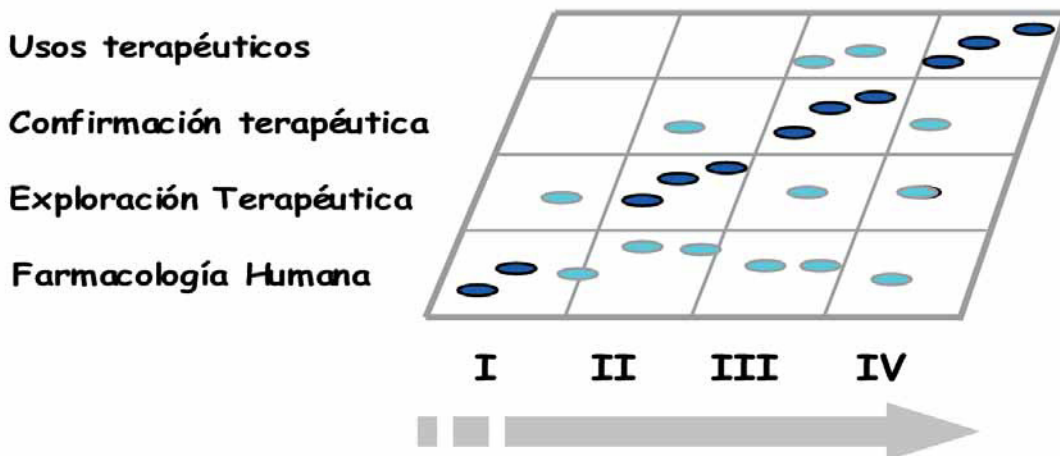
Figura 3. Población de estudio teniendo en cuenta el objetivo principal. En este ejemplo, la población diana son todos los trasplantados renales; la población del estudio son los trasplantados renales que sean susceptibles de ser incluidos en el estudio teniendo en cuenta los criterios de inclusión/exclusión definidos en el protocolo. Finalmente, la muestra la constituyen los pacientes que finalmente participan en el estudio



Variables de medida

La *selección de las variables* que serán utilizadas para evaluar los fenómenos observados en el EC condicionan también la posibilidad de generalizar a la población las conclusiones del estudio. Además si se utilizan medidas que representen adecuadamente a las variables seleccionadas se aumentará la probabilidad de que las conclusiones del estudio describan realmente los hallazgos derivados de la intervención realizada (*validez interna*). De lo comentado anteriormente se deduce que los EC deben aportar dos premisas inexcusables para respaldar con firmeza sus propias conclusiones: calidad y validez (interna y externa). De no ser así,

Figura 2. Clasificación clásica de las fases del desarrollo de un medicamento y sus objetivos



incurriríamos en lo que conocemos como los *sesgos* de los estudios controlados, que distorsionarán sistemáticamente los resultados reales. Obviamente, la validez de un EC constituye la piedra angular de la calidad, y de una manera práctica los criterios de validez interna se basan en diseño correcto y un óptimo manejo de los resultados mediante el análisis según «la intención de tratar». Este planteamiento minimizará los sesgos y las diferencias observadas serán, sin duda, reflejo inequívoco de la intervención terapéutica realizada. Con estas condiciones los EC deben ser potencialmente reproducibles y generalizables (validez externa). En otras palabras, deben aplicarse en otras circunstancias y en otras poblaciones, que constituye en definitiva el fin primordial de los EC.

Las variables elegidas deben derivarse directamente del objetivo, tienen que ser clínicamente relevantes, serán de fácil medición y preferentemente no invasivas. Además, como hemos apuntado antes, deberán tener calidad de medida: sensibilidad, exactitud, consistencia, fiabilidad, y baja variabilidad.

- *Variable principal*: La que mejor refleja el objetivo del estudio, teniendo en cuenta lo que conocemos del fármaco o de la intervención a estudio. A partir de ella calculamos el tamaño muestral.

- *Variables secundarias*: Aportarán información adicional muy válida al estudio. Pueden servir para formular nuevas hipótesis.

- *Variables subrogadas o intermedias*: Útiles en aquellas situaciones en las que no es posible, práctico o apropiado medir el evento clínico de mayor interés y medimos, por tanto, un objetivo intermedio. Se emplean para diagnosticar enfermedades y para evaluar la respuesta al tratamiento. Son marcadores de la evolución de la enfermedad.

La evaluación de una variable está sometida a la influencia de la variabilidad debida al observador, al sujeto sometido a la intervención y al instrumento de medida. Las variables objetivas o «duras» (como la mortalidad, la tensión arterial, la diuresis, ...) son reproducibles de un sujeto a otro y de un observador a otro. Las variables subjetivas o «blandas» (como la sensación dolorosa, el estado de ánimo, ...) son más difícilmente reproducibles y están sometidas a variabilidad de percepción. La objetividad puede ser optimizada reduciendo el grado de vinculación del observador a la medida y mejorando la estructura del instrumento de medida. Es frecuente que se utilicen variables intermedias o indirectas («*surrogate end points*») en sustitución de una variable clínicamente relevante, ya que son, en general, más fácilmente medibles o identificables.

Diseño y desarrollo del ensayo clínico

El *EC controlado* es el mejor método para demostrar la eficacia de un nuevo fármaco en el tratamiento de

una determinada enfermedad, y salvo en situaciones excepcionales, debe demostrarse por comparación con un grupo de referencia o control que sea concurrente en el tiempo y el espacio. La comparación de cualquier tratamiento con un grupo control permite contrastar los resultados obtenidos y hacer inferencias sobre las consecuencias de la intervención en el grupo experimental. Al mismo tiempo, permite discriminar entre aquellos cambios en el paciente (signos, síntomas, etc) que se producen por efecto del nuevo tratamiento de los que tienen lugar por efecto de otros factores como la evolución natural de la enfermedad, las expectativas del paciente o del observador, u otros tratamientos. El grupo control o de referencia puede estar sometido o no a una intervención, y dicha intervención puede ser un tratamiento farmacológico activo o inactivo (placebo) o un tratamiento o intervención no farmacológica. Los controles pueden ser externos o internos. Los externos, pueden a su vez ser históricos (los mismos pacientes en tiempos diferentes o bien distintos pacientes, en enfermedades graves con pronóstico fatal, por ejemplo) o concurrentes.

Los controles internos pueden ser fármacos activos o placebo. La elección de un **control activo** en investigación permite realizar estudios de duración más prolongada, obtener datos de seguridad y eficacia comparativa entre las 2 alternativas de estudio, y serán además más fáciles de realizar, pues al paciente siempre le estaremos ofertando una alternativa eficaz. Por contra, serán estudios más costosos, encaminados a buscar o demostrar la no inferioridad de la alternativa en estudio frente al estándar, y en raras ocasiones la superioridad frente a lo existente (por cuestiones prácticas y económicas fundamentalmente).

Por el contrario, el uso del placebo como grupo control de los EC tiene ventajas e inconvenientes. Permiten medir eficacia y seguridad absolutas del fármaco objeto de estudio; son capaces de demostrar diferencias entre varios tratamientos de forma creíble, minimizan las expectativas tanto de médico como de paciente y, finalmente, son estudios más eficientes pues existen menos sesgos de interpretación. Como desventajas tendremos que citar la ausencia de información comparativa, la menor duración del estudio y los problemas éticos que entrañan.

La utilización del placebo ha sido objeto de mucho debate en la comunidad científica: los códigos éticos establecen que el médico debe de tratar al paciente con el mejor tratamiento disponible. Así, la Declaración de Helsinki refiere que «Los posibles beneficios, riesgos, costes y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos existentes. Ello no excluye que pueda usarse un placebo, o ningún tratamiento, en estudios para los que no hay procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados»⁵. Una lectura más o menos estricta de este punto es el eje de las controversias que ha habido con relación al uso del placebo como grupo control en ensayos clínicos. Su uso estaría justificado en EC realizados

en patologías en las que el placebo haya demostrado cierta eficacia (p. ej. dolor), cuando los tratamientos disponibles sean muy tóxicos o cuando su utilización no suponga un importante riesgo para el paciente (p. ej. estadios iniciales de ciertas patologías como hipertensión, diabetes, donde la dieta y el ejercicio controlan la enfermedad). Tampoco genera ninguna duda cuando el ensayo evalúa un tratamiento para una enfermedad en la que no hay una estrategia probada, o la utilizada no es eficaz. Sin embargo, no es infrecuente que a pesar de existir un tratamiento de referencia, surjan dudas acerca de lo que en realidad debe asumirse como un tratamiento aprobado o de referencia para una entidad clínica concreta.

Para superar estas situaciones, se han propuesto estrategias de diseño del EC que permiten evitar la violación de los principios éticos de la investigación clínica. Entre ellas podemos destacar: limitar la duración del ensayo clínico a un período de tiempo inferior al considerado para evitar daños irreversibles; establecer unos criterios de retirada del paciente por falta de eficacia; definir un tratamiento de rescate adecuado, o utilizar el placebo en la evaluación de un tratamiento añadido al tratamiento de referencia. Al mismo tiempo, será imprescindible informar de manera adecuada al sujeto de las posibles consecuencias del tratamiento con placebo durante el período de tiempo que dure el estudio, así como respetar el derecho a retirarse del estudio en cualquier momento y recibir posteriormente el tratamiento estándar⁵.

Para comparar dos tratamientos o intervenciones, no sólo es necesaria la concurrencia en el tiempo, sino que se deben utilizar las medidas necesarias para asegurar que los grupos sean comparables o lo más parecidos posible respecto a los factores de importancia pronóstica, con la excepción evidente de la intervención a la que son sometidos. Existen múltiples factores, como el curso imprevisible de las enfermedades, la variabilidad en la respuesta, el poder del efecto placebo, el sesgo del observador o del observado, que condicionan una gran dificultad en la obtención de grupos iguales. La asignación aleatoria, característica imprescindible de los diseños actuales, tiene como objetivo la obtención de una distribución homogénea de las características basales de los sujetos, evitando el sesgo del investigador en el proceso de selección y en la asignación, y garantizando que el test estadístico tenga valores de significación válidos. Requiere, por tanto, un tamaño de muestra suficiente y la utilización de un buen método de aleatorización que no permita prever la secuencia de los tratamientos objeto del EC.

Existen distintos tipos de asignación: simple, restrictiva o por bloques, estratificada, por agregados o grupos (clusters); elegir la más idónea dependerá de las características de cada ensayo.

Los EC con *grupos paralelos* son los más comunes y pueden ser aplicables en la mayoría de situaciones. En ellos los sujetos son asignados aleatoriamente a una u otra intervención durante el mismo período de tiempo.

En los EC *cruzados* lo que distribuiremos al azar será el orden de las intervenciones objeto de estudio (experimental y control), y el sujeto se convierte en su propio control. Este diseño se debería limitar a EC que evalúan enfermedades crónicas y estables, y requiere frecuentemente la inclusión de un período de lavado para evitar los efectos residuales.

El *enmascaramiento* o *carácter ciego* de un EC es una medida o precaución fundamental para evitar los sesgos de valoración por parte de los implicados en el estudio (sesgo del observador o del observado), que resulta en el desconocimiento del tratamiento asignado. El enmascaramiento se considera casi indispensable cuando las variables de medida tienen un carácter subjetivo o cuando el conocimiento del paciente del tratamiento asignado puede condicionar el incumplimiento o abandono del estudio. Cuando no es posible enmascarar al investigador y al paciente (diseño doble ciego) puede realizarse una valoración de los resultados por un evaluador que desconoce el tratamiento que ha recibido cada paciente (evaluación ciega por terceros). El carácter ciego del ensayo no está indicado si implica riesgos innecesarios para el paciente, si puede perjudicar la relación entre médico y paciente, si no es posible disponer de una formulación galénica adecuada, y si los efectos farmacológicos permiten identificar fácilmente como mínimo uno de los fármacos estudiados. Realizaremos, pues EC abiertos o simple ciegos (sólo el paciente desconoce el fármaco empleado), cuando por razones éticas, de seguridad, o simplemente por imposibilidad de enmascarar la intervención, los tratamientos son reconocibles tanto por el médico que realiza la investigación como por el paciente que participa en ella. Un EC no controlado no es sinónimo de EC abierto. Lógicamente los no controlados son siempre abiertos, pues no tendría sentido enmascarar un único tratamiento; sin embargo los abiertos pueden ser controlados y aleatorizados.

Para un *seguimiento* adecuado de los sujetos del EC se debe evitar la sobrevaloración o infraestimación de los beneficios de una intervención y la invalidación de los resultados. Por ello es necesario, además de realizar una planificación de visitas y pruebas complementarias, definir y evaluar las pérdidas que se producen durante el mismo. Es importante especificar la circunstancia que conlleva a la pérdida de un paciente durante el seguimiento. Generalmente se distingue entre las pérdidas que se producen por la propia voluntad del sujeto a continuar en el ensayo (abandono o «*drop-outs*») y las que se deben a circunstancias no relacionadas tan directamente con la voluntad del paciente (retiradas o «*withdrawal*»), como la aparición de acontecimientos adversos, la falta de eficacia y el incumplimiento del tratamiento, entre otros. En algunos EC se define específicamente la falta de eficacia o la aparición de acontecimientos adversos como criterios de retirada de los sujetos. Entre las posibles actuaciones a seguir con posterioridad a estos acontecimientos se incluyen la elección de recibir la otra intervención del ensayo o bien otros tratamientos de rescate.

Ética y Legislación en la investigación clínica

El progreso de la medicina se basa en la investigación, que, en último término, tiene que recurrir muchas veces a la experimentación en seres humanos. Esto, genera una situación potencial de vulnerabilidad en la que el respeto a la persona, su salud y los derechos individuales deben quedar claramente protegidos. Así, los ensayos clínicos (EC) se deben realizar en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica según los contenidos de los siguientes acuerdos internacionales:

- El *Código de Nuremberg* es un documento principalmente centrado en los derechos de los sujetos que participan en una investigación, y establece el consentimiento del sujeto como un elemento esencial en la investigación en humanos⁶.

- El *Informe Belmont* fue elaborado en 1978 por la Comisión Nacional para la Protección de las Personas objeto de Experimentación Biomédica y de la Conducta, en el seno del Congreso de Estados Unidos, para crear un documento que sirviera de base para la elaboración de una regulación federal sobre la investigación clínica. En él aparecen definidos los principios básicos de la bioética a partir de los cuales se pueda «formular, criticar e interpretar reglas o normas específicas de aplicación práctica de investigación clínica en seres humanos»: el principio de respeto por las personas o *autonomía*, la *beneficencia* (posteriormente relacionado con el principio de no maleficencia) y la *justicia*.

- El *Convenio de Oviedo*: En vigor en España desde el 1 de Enero de 2000. Es la primera vez en la historia que un buen grupo de países, veintisiete en total, se han comprometido a adoptar las medidas adecuadas, en el ámbito de las aplicaciones de la biología y la medicina, para garantizar la dignidad del ser humano y los derechos y libertades de la persona. Su objetivo es que «*las partes firmantes protejan al ser humano en su dignidad y su identidad y garanticen a toda persona, sin discriminación alguna, el respeto a su integridad y a sus demás derechos y libertades fundamentales con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina*».

- La *Declaración de Helsinki* fue aprobada en 1964 por la Asamblea Médica Mundial con el propósito de autorregular la ética de la investigación en humanos basándose en la integridad moral y las responsabilidades del médico⁷. En Edimburgo el año 2000, se realizó el cambio más relevante de este documento a lo largo de su historia, con el objetivo de aproximar los postulados éticos a la nueva situación de la medicina y la investigación clínica: en cualquier investigación con seres humanos, cada sujeto debe ser informado de los objetivos, métodos, beneficios previstos y peligros potenciales del estudio y las molestias que dicha investigación pueda comportar. Debe, además ser informado de que es libre de abstenerse de participar en el estudio y de retirar su consentimiento a participar en cualquier momento. Se debe obte-

ner el consentimiento informado de forma libre y preferentemente por escrito.

El consentimiento informado es, por tanto, la aplicación práctica de uno de los principios básicos de la bioética, el principio de autonomía, por el cual el sujeto, una vez informado, debe ser capaz de tomar sus propias decisiones⁸. Además, es un requisito legal en todos los EC.

Se considera que para que el consentimiento informado sea válido, debe ser comprendido, competente (legalmente) y voluntario. La información se debe dar al sujeto de manera que se ajuste a su capacidad de comprensión en cuanto a cantidad, contenido y forma de presentación. A este respecto, la última revisión de la Declaración de Helsinki (Edimburgo, 2000) incorpora la necesidad que el investigador *se asegure* de la comprensión de la información por parte del paciente⁷.

Son múltiples los estudios que demuestran que hay un porcentaje elevado de participantes en estudios de investigación que no llegan a entender la información que reciben acerca del estudio en el que participan. Este hecho puede deberse en parte a la evidente desigualdad de conocimiento que existe entre el médico y su paciente, así como a otros factores como por ejemplo la limitación del tiempo para la toma de decisiones que existe en la mayoría de los servicios sanitarios. Esta sobrecarga asistencial, impide al médico en muchas ocasiones ofertar al paciente participar en algún estudio que incluso considere beneficioso para él por no disponer del tiempo suficiente para una correcta explicación. El investigador del estudio, que debe ser el médico del paciente, debe ser también la persona encargada de explicarle la investigación que se pretende llevar a cabo y en la que se le propone participar. Lo que no está tan claro es quien será la *figura encargada* de recoger ese consentimiento. Existen al respecto dos posturas: 1) los que, defienden que debe ser el propio médico del paciente e investigador del estudio propuesto quien debe informar a su paciente de la investigación en la que se invita a participar, aclarar todas las dudas que puedan surgir, y finalmente, recoger el consentimiento cuando el paciente acceda de forma voluntaria a participar en la investigación. Y defienden esta postura basándose en la relación de confianza que se establece entre ambo; 2) los que basándose precisamente en esta relación, piensan que el sujeto podría sentirse obligado a no traicionar *esa confianza*, y no serían libres de tomar la decisión final, por lo que el consentimiento debiera recogerlo una persona distinta (enfermera, asistente social, otro investigador colaborador, ...), alguien a quien el paciente no temiera *contrariar* al no participar en la investigación.

Desgraciadamente los documentos de información al paciente (en su mayoría burdas traducciones de un idioma y un sistema sanitario distante de *nuestra realidad*) están compuestos por tantas hojas y tan prolijas que llegan a ser auténticos escollos, a veces incluso insalvables, para la investigación. La ley recoge cómo se debe obtener este consentimiento, y cual debe ser su contenido. Ajustarnos a ella exige la redacción de un documento

quizás demasiado extenso y en este momento nos encontramos dos tendencias: quienes defienden la posibilidad de hacer versiones a nivel local del mismo, y quienes, por el contrario defienden un único documento válido para todos los participantes. Por ello, y en un intento de facilitar el trabajo de todos los implicados, se ha creado un grupo de trabajo (desde la Sociedad Española de Farmacología Clínica) formado por distintos miembros de CEICs y de la industria farmacéutica con el fin de elaborar un documento que recoja todos los puntos exigidos por las normativas generales y locales y resulte válido, competente y de fácil comprensión.

La Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, se aplica para proteger los datos personales que queden registrados en cualquier soporte físico (no necesariamente informático) y que sea susceptible de tratamiento⁹. A estos efectos entiende por «*datos de carácter personal*: cualquier información concerniente a personas físicas identificadas o identificables» (Art. 3 a). Y por «*tratamiento de datos*: operaciones y procedimientos técnicos de carácter automatizado o no, que permitan la recogida, grabación, conservación, elaboración, modificación, bloqueo y cancelación así como las cesiones de datos que resulten de comunicaciones, consultas, interconexiones y transferencias» (Art. 3 c). La protección que dispensa la ley de protección de datos (LPD), se acentúa cuando los datos obtenidos del sujeto pertenecen a la categoría de *datos especialmente protegidos*, ya que la normativa añade una serie de garantías a su protección. Dentro de esta amplia categoría, están incluidos los datos relativos a la salud, Art 7 y 8 de la citada ley.

La obtención y la cesión de datos es un tema que preocupa a los profesionales. Les sitúa en el límite de la legalidad en muchas ocasiones, debido en parte al desconocimiento de la normativa; y en otras ante el dilema de no saber qué hacer con esos datos, si pueden ser cedidos o no y las condiciones idóneas para hacerlo.

El marco normativo exige el consentimiento expreso del interesado para el tratamiento de los datos relativos a la salud, como datos personales especialmente protegidos. No obstante, los datos dejan de ser personales y se convierten en disociados, cuando se desvinculan de referencias que los hagan identificables como pertenecientes a unos sujetos determinados. Es decir, cuando los datos son anónimos se encuentran fuera de la cobertura de la LPD, y por tanto, pueden ser tratados y cedidos sin el consentimiento expreso del titular. Con ello se deja libre un espacio donde el investigador puede operar con los datos obtenidos de la investigación clínica, siempre y cuando se preserve el anonimato para su futura difusión y divulgación.

La LPD también define en su Art. 3 b al *fichero de datos* como « todo conjunto organizado de datos de carácter personal, cualquiera que fuere la forma o modalidad de su creación, almacenamiento, organización y acceso». Por tanto, el conjunto de datos que se generan como consecuencia de la investigación clínica, donde se recaba información de los participantes, constituye un fi-

chero a los efectos de la LPD siempre que sean referidas a *personas identificables o identificadas*. Con independencia de la titularidad del fichero (pública o privada), y siempre que su uso no sea doméstico, se le aplicará el régimen jurídico contenido en la LPD. Cualquier persona física o jurídica, pública o privada, puede crear un fichero siempre que disponga de un conjunto organizado de datos de carácter personal y su uso no sea doméstico. Una vez creado, este fichero se inscribirá en el Registro General de Protección de Datos que es un órgano integrado en la Agencia de Protección de Datos.

Ya se trate de un EC con voluntarios sanos o con enfermos, en la actualidad todo protocolo debe ser evaluado por un organismo independiente encargado de la revisión de los aspectos éticos y metodológicos: **Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC)**. Constituido por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, es el encargado de velar por la protección e integridad del EC en todas sus vertientes.

Tal y como aparece recogido en la Ley del Medicamento (Art 64), ningún EC podrá ser realizado sin informe previo de un CEIC debidamente acreditado por la autoridad sanitaria competente. Serán funciones del mismo las recogidas en el RD 223/2004³ (tabla 3), pudiendo existir otras que complementen las enumeradas recogidas en la normativa autonómica correspondiente (Ejm en la Comunidad Autónoma de Madrid el Decreto 39/1994).

En nuestro país, los CEICs serán acreditados por la autoridad sanitaria competente de cada comunidad autónoma, que además determinará el ámbito geográfico e institucional de cada comité. Dicha acreditación será renovada periódicamente y tanto la acreditación inicial como cada renovación, será notificada a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y al Centro Coordinador de CEICs. Este CEIC deberá estar constituido por al menos nueve miembros. Entre ellos deberán figurar médicos, uno de los cuales será farmacólogo clínico, un farmacéutico de hospital, y un Diplomado Universitario en Enfermería. Al menos un miembro deberá ser independiente de los centros en los que se lleven a cabo proyectos de investigación que requieran la evaluación ética por parte del comité. Al menos dos miembros deber ser ajenos a las profesiones sanitarias, uno de los cuales deberá ser Licenciado en Derecho. En los casos que exista Comisión de Investigación o Comité de Ética Asistencial, deberá formar parte del CEIC un miembro de cada una de ellas.

Real Decreto 223/2004, la nueva normativa española en el marco europeo

La realización de un EC está regulada por diferentes organismos nacionales e internacionales. A nivel europeo el organismo responsable de la regulación de los medicamentos es la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (*European Medicines Evaluation Agency, EMEA*), que depende de la Dirección General de Indus-

tria de la Unión Europea y de la Comisión Europea, pero son los Estados Miembros los que retienen las competencias de la regulación de ensayos clínicos.

Las Autoridades Regulatorias españolas tienen su propia definición de EC recogida tanto en la Ley 25/1990 del Medicamento como en el Real Decreto 223/2004 sobre EC con medicamentos^{1,3}. Este Real Decreto surge de la necesidad de transponer la Directiva Europea 2001/20/CE que trata, entre otros aspectos, de simplificar y armonizar las disposiciones administrativas relativas a los EC multicéntricos⁷. Con esta directiva se pretende dar un impulso a la investigación clínica europea, reduciendo el plazo necesario para iniciar los ensayos clínicos multicéntricos.

Existen una serie de aspectos prácticos definidos en el Real Decreto, que hay que tener en cuenta durante la planificación y realización del EC:

- **Protocolo:** Las características de un ensayo clínico se deben definir íntegramente en un protocolo al cual se ajustará la realización del EC (tabla 4).

- **Las normas de buena práctica clínica:** Conjunto de condiciones que debe cumplir un EC para asegurar que se ha efectuado siguiendo un protocolo científicamente adecuado, respetando los derechos de los sujetos incluidos en el mismo y garantizando la validez de los datos y resultados obtenidos¹⁰. La Conferencia Internacional de Harmonización (ICH) es un organismo internacional cuyo objetivo es elaborar documentos de carácter técnico que sirvan como directrices para la investigación y desarrollo de nuevos fármacos, que sean aceptadas por las autoridades reguladoras como guía para la industria farmacéutica en la elaboración de la solicitud de registro de un nuevo fármaco. Las agencias reguladoras de los medicamentos en Estados Unidos y Europa, *Food and Drug Administration* (FDA) y la EMEA, han aceptado las normas ICH como base para la elaboración de los EC con medicamentos. Estas guías abarcan 4 áreas: calidad, seguridad, eficacia, y multidisciplinar (procedimientos administrativos regulatorios) que establecen metodologías comunes y consensuadas, que no son de obligado cumplimiento pero sí un referente de calidad¹¹. También es importante destacar la existencia de un comité científico asesor de la EMEA, que entre otras, tiene como funciones la elaboración de docu-

mentos guía para la investigación clínica de medicamentos en distintas situaciones o patologías (*Committee of Proprietary Medicinal Products*, CPMP).

- Antes de iniciar un EC, éste debe haber sido autorizado por el CEIC correspondiente, la Dirección del Hospital / Gerencia de Área y por la AEMPS. En España, está establecido que la Agencia sólo emitirá su dictamen una vez que el EC haya sido aprobado por el CEIC de Referencia.

- **Solicitud de evaluación por el CEIC:** El promotor deberá solicitar por escrito el dictamen del CEIC. La solicitud deberá acompañarse de la documentación que aparece en la tabla 5.

En España, más del 80% de los EC están promovidos por la industria farmacéutica, y de ellos el 80% son de tipo multicéntrico, es decir, se realizan en dos o más centros ubicados en España. Para su evaluación, se emitirá un único dictamen con independencia del número de CEICs que estén implicados («*Dictamen Único*»):

Será el promotor el encargado de presentar la solicitud de evaluación del EC ante el CEIC que actuará como CEIC de Referencia y que se responsabilizará de la emisión del dictamen al resto de los CEICs implicados, al promotor y a la AEMPS. Para ello dispone de un máximo de 60 días. Pero para poder establecer un sistema de comunicación entre todos los implicados, se ha creado un calendario fijo de obligado cumplimiento, que alarga todo el proceso establecido. La documentación sólo se admite a trámite del 1 al 5 de cada mes, después existen 10 días para validar toda la documentación, antes de que empiecen a contar los días hábiles para el dictamen. A lo largo de estos 60 días disponibles, los CEICs sólo podrán solicitar aclaraciones al promotor en una ocasión, momento en el que se detiene el cómputo del plazo que se reinicia cuando el promotor conteste a las aclaraciones solicitadas. Por su parte, la AEMPS, una vez obtenido el Dictamen del CEIC de Referencia, dispone de otros 10 días para admitir a trámite la solicitud de evaluación y de otros 60 días para emitir su dictamen. Es cierto que según el RD la solicitud de evaluación puede realizarse de forma paralela al CEIC de Referencia y a la AEMPS, pero también lo es el hecho de que ésta necesita la aprobación del CEIC para emitir su dictamen, luego podemos afirmar que la Agencia ya no cumplirá los plazos establecidos en la Directiva.

Tabla 3. Funciones del CEIC recogidas en los Artículos 10 y 17 del RD 223/2004

Los Comités Éticos de Investigación Clínica desempeñarán las siguientes funciones:

- evaluar la idoneidad de los EC (protocolo y manual del investigador), del equipo investigador y de las instalaciones,
- evaluar los documentos referentes al consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para el sujeto de ensayo,
- comprobar la existencia de una póliza de responsabilidad civil u otra garantía financiera por seguro que proporcionará al sujeto participante en la investigación la compensación e indemnización en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que pudieran producirse y fueran atribuibles al ensayo,
- conocer y evaluar el alcance de las compensaciones que se ofrecerán a los investigadores y a los sujetos de la investigación por su participación, así como los elementos pertinentes de todo contrato previsto entre promotor y centro,
- realizar el seguimiento del ensayo, desde su inicio hasta la recepción del informe final.

Tabla 4. Apartados básicos de un protocolo de ensayo clínico (Real Decreto 561/1993)

Artículo 8. Protocolización de un ensayo clínico.

1. Resumen.
2. Índice.
3. Información general.
4. Justificación y objetivos.
5. Tipo de ensayo clínico y diseño del mismo.
6. Selección de los sujetos.
7. Descripción del tratamiento.
8. Desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta.
9. Acontecimientos adversos.
10. Aspectos éticos.
11. Consideraciones prácticas.
12. Análisis estadístico.

Anexo I. Cuaderno de recogida de datos.

Anexo II. Manual del investigador.

Anexo III. Procedimientos normalizados de trabajo.

Anexo IV. Memoria analítica de las muestras a realizar.

Modificaciones introducidas por el nuevo RD

La entrada en vigor del nuevo RD 223/2004³ que surge de la necesidad de trasponer la Directiva 2001/20/CE¹⁰, ha marcado para los CEICs un punto de inflexión en su dinámica de actuación y son muchos los cambios que han tenido que ser asumidos. Es verdad que estos cambios rigen para todos los implicados: promotores, CEICs y Agencias Reguladoras, pero no nos olvidemos que en la mayor parte de los casos, los miembros de los CEICs comparten esta labor con la actividad asistencial, docente y/o investigadora; que no sólo evalúan EC sino todo tipo de investigación en seres humanos (estudios postautorización de tipo observacional, proyectos de investigación, etc.), y que los medios con los que cuentan son bastante limitados.

Los cambios derivados de la introducción de este nuevo RD pueden resumirse en dos grupos: los que afectan a la dinámica de funcionamiento de los CEICs y los que no. Entre los primeros, destacan:

- 1) Cambios en los EC de terapia génica o celular
- 2) Cambios relativos al seguimiento de la seguridad de los medicamentos en investigación
- 3) Cambios en la protección de los sujetos del EC (Capítulo II del RD) que suponen una modificación en la valoración ética de los protocolos y hojas de información al paciente.
- 4) Cambios en la composición del CEIC y los requisitos mínimos de medios e infraestructuras. Aparece en juego una herramienta nueva: *SIC-CEIC*, aplicación informática que pone en contacto a todos los CEICs implicados en una evaluación de EC multicéntrico, al Centro Coordinador de CEICs y a la AEMPS.
- 5) Cambios en el procedimiento para la emisión de dictamen en los EC multicéntricos: **Dictamen Único**. El

Tabla 5. Documentación que debe acompañar a la solicitud de evaluación de un EC por un CEIC (Punto 2, artículo 16 del RD)

- a) El protocolo
- b) El Manual del Investigador
- c) Los documentos referentes al consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para el sujeto de ensayo.
- d) Los documentos sobre la idoneidad del investigador y sus colaboradores.
- e) Los documentos sobre la idoneidad de las instalaciones.
- f) Las cantidades y el modo en que los investigadores y sujetos puedan ser, en su caso, remunerados o indemnizados por su participación en el ensayo clínico, así como los elementos pertinentes de todos contrato previsto entre el promotor y el centro.
- g) Una copia de la póliza del seguro o del justificante de la garantía financiera del ensayo clínico o un certificado de ésta, cuando proceda.
- h) Los procedimientos y material utilizado para el reclutamiento de los sujetos del ensayo.
- i) El compromiso de los investigadores que está previsto que participen en el ensayo.

Además de todos aquellos documentos solicitados por cada CEIC de acuerdo a sus procedimientos normalizados de trabajo (PNTs).

funcionamiento de cada CEIC en nuestro país ha sido bastante autónomo durante años, por lo que la emisión de un Dictamen Único ha provocado problemas de adaptación para los mismos, al requerir un gran esfuerzo de comunicación y coordinación. Además existen discordancias entre los CEICs en el modo de interpretar aspectos de la legislación vigente, sobre todo el procedimiento para la obtención de este dictamen por el CEIC de Referencia y el resto de CEICs, que actuando como implicados (locales) tienen derecho a expresar sus opiniones. Los informes de los CEICs implicados sólo vinculan al de Referencia respecto a los aspectos locales y las opiniones sobre cualquier otro aspecto del ensayo deben ser tenidas en cuenta pero no son vinculantes. En ocasiones, los informes sobre un mismo protocolo son discrepantes, y en este sentido, pueden detectarse 3 tendencias: el «CEIC dictador» (independientemente de lo opinado por el resto de participantes, su propia opinión prevalece respecto al resto y sólo envía al promotor las dudas surgidas de su evaluación); el «CEIC sumiso» (tiene en cuenta todas las aportaciones realizadas por los distintos implicados, trasladando al promotor todos los dictámenes con puntos y comas), y el «CEIC conciliador», que tiene en cuenta las opiniones de todos, pero sólo traslada al promotor un resumen resultado de la evaluación del resto.

Los diversos CEICs deberían compartir estándares de calidad y criterios de evaluación, una función de coordinación asignada a una figura que aparece por primera vez con este RD: Centro Coordinador de los CEICs, y que todavía no se ha constituido.

El nuevo RD introduce otros cambios que no tienen que ver con la dinámica de actuación del CEIC:

1) Seguro / *garantía financiera*

«Sólo podrá realizarse un EC con medicamentos en investigación si, previamente se ha concertado un seguro *u otra garantía financiera* que cubra los daños y perjuicios que como consecuencia del ensayo puedan resultar para la persona en que hubiera de realizarse, salvo que el ensayo se refiera únicamente a medicamentos autorizados en España, su utilización en el ensayo se ajuste a las condiciones de uso autorizadas y el CEIC considere que las intervenciones a las que serán sometidos los sujetos por su participación en el ensayo suponen un riesgo equivalente o inferior al que correspondería a su atención en la práctica clínica habitual.»

Este seguro cubrirá la responsabilidad del promotor, del investigador principal y sus colaboradores, y del hospital o centro donde se lleve a cabo el EC. El responsable de la contratación es *el promotor del ensayo*. El problema que se nos plantea en la práctica habitual es que no está definido en este RD qué se entiende por *garantía financiera* y se deja a criterio del CEIC (organismo encargado de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un EC y de ofrecer *garantía pública* al respecto) valorar las medidas tomadas en cada caso en particular para facilitar la *garantía* de los riesgos específicos derivados del EC. Esta decisión no es fácil de valorar, pues al velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos participantes en un EC, no sólo nos estamos refiriendo al paciente, sino también al profesional encargado de la investigación. En este punto, creemos conveniente recordar que la Administración pública sanitaria tiene concertado un seguro de responsabilidad para sus trabajadores que excluye, entre otras, la responsabilidad derivada de la realización de EC tal y como se encuentran regulados en este RD.

2) *Medicamento en investigación:*

El RD lo define como forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un EC, incluidos los productos con autorización de comercialización cuando se utilicen o combinen (en la formulación o en el envase) de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre un uso autorizado.

3) *Continuación del tratamiento tras la finalización del ensayo*

Una vez finalizado el EC, toda continuación en la administración del *medicamento en investigación*, en tanto no se autorice el medicamento para esas condiciones de uso, se registrará por la norma establecida para el uso compasivo en el artículo 28 del RD.

4) *Publicaciones*

Para contribuir a una mayor transparencia y difusión de los resultados obtenidos en los EC, el promotor *está obligado a publicar los resultados, tanto positivos como negativos*, de los EC autorizados en revistas científicas y con mención al CEIC que aprobó el estudio. Además establece que el autor de la publicación debe hacer mención de los fondos obtenidos y la fuente de financiación.

5) *Bases de datos*

EUDRACT y SUSAR son bases de datos europeas de EC y reacciones adversas graves e inesperadas aparecidas en el transcurso de los mismos. La AEMPS se encargará de la inclusión de los datos relativos a los EC que se lleven a cabo en el territorio nacional y mantenerlos actualizados, y pondrá a disposición de las Comunidades Autónomas y los ciudadanos a través de su página web información referente al título del EC, promotor, centros implicados, patología y población de estudio.

Bibliografía

1. De Abajo FJ. Fundamentos de los ensayos clínicos. En: Carvajal A (Ed) Farmacoepidemiología. Valladolid: Universidad de Valladolid, 1993: 83-105.
2. Bakke OM, Carné X, García Alonso F. Ensayos clínicos con medicamentos. Fundamentos básicos, metodología y práctica. Barcelona: Ediciones Doyma; 1994.
3. Real Decreto 223/2004, de 7 de Febrero, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. Ministerio de Sanidad y Consumo. BOE nº 33, 2004.
4. Schwart D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. *J Chron Dis* 1967; 20: 637-648.
5. EMEA/CPMP Position Statement on the use of placebo in clinical trials with regard to the revised Declaration of Helsinki. London, 28 June 2001. EMEA/17424/01.
6. The Nuremberg Code. *JAMA* 1996; 276: 1.691.
7. The World Medical Association, Inc. Declaration of Helsinki. Recommendation guiding physicians in biomedical research involving

human subjects. Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, 1964. Amended by the 29th WMA, Tokio, 1975; 35th WMA, Venecia, 1983; 41th WMA, Hong Kong, 1989; 48th WMA, Somerset West, 1996; 52th WMA, Edimburgo, 2000.

8. Ley 41/2002, de 14 de Noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE nº 274 /40126-132.
9. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.
10. Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. Diario Oficial de la Comunidades Europeas. 1 de mayo de 2001. L 121/34-44.
11. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. ICH tripartite guideline for Good Clinical Practice. Ginebra: ICH Secretariat, 1996.

Apuntes para la lectura crítica de un ensayo clínico

F. GARCÍA LÓPEZ¹ y C. QUEREDA RODRÍGUEZ-NAVARRO²

¹Unidad de Epidemiología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

²Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

A continuación se detallan los apartados que consideramos más importantes para la lectura crítica de un ensayo clínico sobre tratamiento, en particular un ensayo controlado aleatorizado con un diseño paralelo. No entramos en otro tipo de diseños, como los ensayos no controlados, o los ensayos controlados con diseño cruzado o los ensayos de agregados (clusters).

Estos apartados son un desarrollo de las conocidas guías de lectura crítica del grupo de Medicina Basada en la Evidencia y toman mucha información de las declaraciones del grupo *Consolidated Standard of Reporting Trials (CONSORT)*.

A) ¿Son válidos los resultados del ensayo?

A.1. Preguntas de «eliminación»

La respuesta negativa a estas preguntas iniciales supondría descartar, de entrada, la utilidad del artículo analizado, ya que estas preguntas constituyen elementos clave del diseño del trabajo sin los cuales no hay ninguna garantía de la validez de los resultados finales.

1. ¿Está la pregunta de investigación claramente definida?

Una pregunta bien definida significa que están claramente definidos cuatro aspectos importantes: la justificación, los componentes básicos del ensayo (pacientes, intervención, comparación y resultado), los objetivos e hipótesis y el cálculo del tamaño de la muestra:

1.1 En primer lugar, la justificación del ensayo. Se deben explicar los antecedentes y la necesidad del ensayo, con una explicación hipotética del posible beneficio de la intervención que se estudia. Como no es ético someter a sujetos innecesariamente a los riesgos de la investigación, el efecto de la intervención que se propone no debe conocerse previamente, ya sea mediante ensayos clínicos previos suficientemente concluyentes o, preferiblemente,

mediante revisiones sistemáticas. Además, antes de la ejecución del ensayo las distintas intervenciones que se comparan deben ser equivalentes, en aparente igualdad de consideración, con incertidumbre acerca de la superioridad de alguna sobre las demás, es decir, ninguna debe considerarse superior o inferior de antemano.

1.2. En segundo lugar, los cuatro componentes básicos del ensayo, según las siglas PICO, de Pacientes, Intervención, Comparación y *Outcome* —desenlace o resultado—:

– Pacientes: criterios de elegibilidad, por ejemplo, de inclusión (que se relacionan con la edad, el sexo, el diagnóstico clínico y las comorbilidades asociadas) y de exclusión (que se suelen establecer para preservar la seguridad de los participantes); y el ámbito y lugar en donde se recogen los datos (país, ciudad, ámbito hospitalario, de atención primaria o de la población general) y si fue un ensayo monocéntrico o multicéntrico.

– Intervención: tipo de intervención para los grupos de tratamiento o experimentales, momento y modo de administración, duración, persona que practica la intervención si influye en ella (por ejemplo, en cirugía o en tratamientos psicológicos), atención habitual complementaria.

– Comparación: igual que en intervención, pero referido al grupo control. En particular, tipo de comparación (placebo, tratamiento activo) y si se trata de un tratamiento comparador presumiblemente inferior al de intervención.

– Desenlace o resultado: el suceso o enfermedad que la intervención del ensayo se propone tratar, mejorar, retrasar o prevenir.

Se deben indicar las variables de resultado primarias y secundarias. La variable de resultado primaria es la variable prefijada de mayor importancia para el ensayo y suele ser la que determina el tamaño de la muestra. Todos los ensayos con relevancia clínica deben tener una variable de resultado primaria preestablecida.

Se debe explicar con claridad la definición de las variables de resultado, sus instrumentos de medida y sus criterios de validación (por ejemplo, en la evaluación de la presión arterial, la depresión o la calidad de vida relacionada

con la salud), el momento y periodicidad de las mediciones, y, en caso de ser importante (por ejemplo, en aspectos que dependen del juicio del observador, como la interpretación de una prueba de imagen o de una biopsia), quiénes y cuántos practican la evaluación, cómo se compara la información aportada por los evaluadores y si están enmascarados con respecto a la asignación de los participantes en el ensayo.

¿Es la variable de resultado primaria importante clínicamente?: ¿se trata de una variable clínica importante (mortalidad, morbilidad clínica), o bien es una variable subrogada o intermedia? Si es una variable subrogada, ¿predice la variable clínica que quiere sustituir?, ¿está en la vía causal de la variable clínica que quiere sustituir?

¿Es la variable de resultado primaria simple o combinada? Si es una variable combinada, ¿tienen sus componentes una importancia clínica similar, una importancia similar para los pacientes?, ¿los distintos componentes de la variable combinada ocurren con frecuencias similares?, ¿los distintos componentes de la variable combinada tienen reducciones relativas del riesgo semejantes, bien de antemano sobre la base de razones biológicas o, a posteriori, en los estimadores de la reducción relativa del riesgo y sus intervalos de confianza?

1.3. En tercer lugar, los objetivos específicos y la hipótesis del ensayo:

Los objetivos son las preguntas que el ensayo pretende contestar, que, por lo general, se centran en la eficacia de una intervención terapéutica o preventiva. Las hipótesis son preguntas establecidas de antemano, más específicas y sujetas a evaluación estadística, que se contrastan para poder cumplir los objetivos.

1.4. Por último, el cálculo del tamaño de la muestra:

Un ensayo clínico debería tener un tamaño de muestra suficientemente grande para tener una probabilidad alta de detectar, con significación estadística, una diferencia clínicamente importante, en el caso de que dicha diferencia exista.

Los componentes de la determinación de un tamaño de la muestra han de ser:

- las probabilidades o medias respectivas de aparición de los sucesos de la variable de resultado principal en cada grupo,

- el error de tipo I o valor alfa, también llamado el nivel de significación estadística, es decir, el error de rechazar la hipótesis nula cuando ésta es cierta, y que se suele establecer en 0,05 o en 0,025, según se trate de una hipótesis bilateral o unilateral,

- la potencia estadística o probabilidad de detectar una medida de efecto (o el complementario del error de tipo II o valor beta, es decir, el error de no rechazar una hipótesis nula falsa, que se suele establecer en 0,10 o 0,20),

- la desviación tipo de la medida en el caso de variables de resultado cuantitativas,

- el tiempo de reclutamiento y el tiempo posterior de seguimiento en el caso de análisis de supervivencia,

- y la frecuencia esperada de abandonos.

El lector deberá verificar que en el texto figura la pre-determinación del cálculo del tamaño de la muestra, el procedimiento empleado y si la muestra finalmente analizada se adapta a la prevista al comienzo del estudio, aspecto que analizaremos en detalle más adelante.

2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?

En muchos artículos no se concede apenas importancia a la descripción de los detalles del reparto aleatorio. Sin embargo, se trata de la cuestión más importante para la reducción del posible sesgo de selección, que es el propósito principal del diseño del ensayo clínico y, a su vez, su principal fortaleza. Por tanto, se debe prestar una atención especial a este apartado. Una asignación aleatoria adecuada tiene que ver con dos aspectos, la generación de la secuencia de reparto y la ocultación de la secuencia para el investigador.

2.1. Generación de la secuencia de reparto: no es suficiente con que los autores indiquen que se efectuó un ensayo con distribución aleatoria (randomised, random allocation), pues para poderse comprobar si el reparto fue completamente al azar deben explicar cómo se elaboró la secuencia de reparto. Los métodos correctos son la tabla de números aleatorios, la tabla de números «pseudoaleatorios» generados por ordenador, y métodos especiales, como la minimización, la aleatorización estratificada o la aleatorización por bloques. También se debería conocer la razón de reparto entre los distintos grupos (1:1, 1:2, 1:1:2,...).

2.2. Aplicación de la secuencia de reparto: importancia de la ocultación al investigador de la secuencia. El método de aplicación del reparto debería ser oculto para el investigador, de modo que éste no pueda predecir en ningún caso a qué grupo se va a asignar al próximo paciente que se va a reclutar en el ensayo. En caso contrario hay un riesgo alto de sesgo de selección entre los distintos grupos. La ocultación de la asignación se debe aplicar a todos los ensayos clínicos, sin excepción. El mejor método de asignación es mediante una asignación externa efectuada por terceros ajenos al ensayo (mediante un sistema telefónico automatizado, fax o correo electrónico en ensayos multicéntricos o mediante una asignación efectuada por la farmacia). Una alternativa válida puede ser la aplicación de sobres sellados, opacos y numerados, aunque la ocultación puede infringirse. No se consideran aceptables los métodos llamados de pseudoaleatorización, como la asignación alterna, el número de historia, el día de la semana o la fecha de nacimiento.

2.3. Separación de la generación de la secuencia de reparto, del reclutamiento del paciente y de la aplicación de la secuencia de reparto. La necesidad de la ocultación del reparto exige que el proceso de generación y de aplicación del reparto estén separados, es decir que lo efec-

túen distintas personas y que el listado de la secuencia esté guardado e inaccesible al clínico que decide reclutar al paciente.

3. ¿Se tuvo en cuenta hasta el final del estudio a todos los pacientes que entraron en él?

Esta pregunta tiene que ver con si el seguimiento de los participantes fue completo y si el análisis fue por tratamiento asignado. Se suele expresar gráficamente mediante diagramas de flujo.

3.1. Número de casos asignados al azar a cada grupo.

3.2. Seguimiento del ensayo: se debería conocer en cuántos pacientes el seguimiento fue completo y las causas de los abandonos, de haberlos, pormenorizadas por grupos de tratamiento. En particular, es importante saber si el abandono es por decisión del paciente o por decisión del médico, por no cumplir los criterios de selección, escaso cumplimiento u otras transgresiones del protocolo.

3.3. Administración del tratamiento: se debería conocer cuántos casos recibieron el tratamiento asignado y cumplieron con él en cada grupo.

3.4. Casos incluidos en el análisis estadístico por grupo. En particular, se debe conocer si el número de sujetos analizados en cada grupo coincide con el número de sujetos asignados a él según el reparto aleatorio.

El análisis correcto de un ensayo controlado aleatorizado suele ser el análisis por tratamiento asignado, también llamado «por intención de tratar». La mayor parte de los artículos proclaman que hicieron el análisis «por intención de tratar», pero para que eso sea así se deben dar tres condiciones:

– Primera condición: los pacientes analizados deben incluirse en el grupo al que fueron asignados en el reparto aleatorio.

– Segunda condición: el denominador del análisis de un grupo de estudio debería incluir a todos los pacientes que fueron asignados a ese grupo.

– Tercera condición: en la comparación de la variable de mayor interés, la variable de resultado principal, deberían incluirse todos los sucesos ocurridos.

En sentido estricto, esto significa que un análisis correcto presupone una ausencia de abandonos. Si, por el contrario, hay información ausente sobre las variables de resultado, se deben hacer análisis con distintos supuestos, como por ejemplo, con el supuesto de la peor hipótesis, es decir, que todos los abandonos del grupo de tratamiento han desarrollado el suceso clínico principal, pero ninguno de los abandonos del grupo control. Si los resultados de este análisis no difieren de los de los análisis con los supuestos de que ninguno de los abandonos presentara el suceso o que lo presentarían todos, entonces los

resultados se pueden considerar suficientemente sólidos y consistentes. Si difieren, la verdadera naturaleza de los resultados queda en duda.

3.5. Se deben describir las desviaciones del protocolo (cambios imprevistos en las intervenciones, exámenes, recogida de datos y análisis), su desglose por grupos y si condujeron a la exclusión de sujetos para el análisis. Para mantener las condiciones del análisis por tratamiento asignado, se recomienda incluir a todos los sujetos en el análisis, con independencia de las desviaciones del protocolo.

3.6. Casos en los que se evaluó la elegibilidad pero no fueron reclutados, y los motivos de ello. Aunque esto no afecta a la validez interna del ensayo sí puede afectar a su validez externa (ver más adelante).

3.7. En los casos de ensayos clínicos de no inferioridad o de equivalencia un análisis por tratamiento asignado puede aumentar el riesgo de establecer no inferioridad o equivalencia cuando la adherencia al tratamiento no es completa. No hay un acuerdo todavía sobre el mejor tipo de análisis. En estos casos, los análisis por nivel de adherencia (también llamado por protocolo) y por tratamiento asignado deberían ser concordantes.

A.2. Preguntas de detalle

Una vez comprobada la validez de los puntos comentados anteriormente, es importante entrar en el detalle de otros que también condicionan la validez interna del trabajo y que, en cualquier caso, son básicos para su comprensión íntegra.

4. ¿Se mantuvieron «enmascarados» respecto al tratamiento, tanto los pacientes como los clínicos y el personal del estudio?

4.1. El enmascaramiento con respecto al grupo de estudio puede ser muy importante para reducir el sesgo de información cuando el conocimiento del grupo altere la respuesta al tratamiento por tener diferentes expectativas (enmascaramiento del paciente), o el sesgo de observación cuando el conocimiento del grupo influye en el proceso de evaluación de la respuesta al tratamiento (enmascaramiento del clínico y del personal que evalúa la respuesta). También puede ser importante el enmascaramiento del estadístico que efectúa el análisis. El enmascaramiento se debe aplicar cuando se estudian variables subjetivas o sujetas a interpretación.

Hay circunstancias en las que las características de la intervención (intervenciones no medicamentosas o características físicas de los medicamentos o sus efectos secundarios,...) no hacen posible la aplicación del enmascaramiento para médicos y pacientes. Esta fuente potencial de sesgos que afectan a la validez interna del estudio deberá compensarse con la elección de variables de resultado objetivas, no sujetas a esos sesgos.

Cuando se describe un ensayo como «doble ciego», se debería explicar qué se entiende por doble ciego: además del enmascaramiento del paciente, ¿quiénes más están enmascarados: los que administran el tratamiento, los clínicos que atienden al paciente, los evaluadores de la respuesta al tratamiento o de las variables de resultado?

Cuando un ensayo es enmascarado, se deben dar detalles sobre los mecanismos del enmascaramiento (cápsulas, tabletas), y la similitud de los tratamientos (en aspecto, sabor, método de administración), para verificar la adecuación del enmascaramiento.

4.2. Cuando se enmascara un ensayo, se debe evaluar el éxito del enmascaramiento. En algunas circunstancias, el paciente o el clínico puede averiguar qué tratamiento se administra, ya sea por los efectos adversos o, incluso, por la respuesta clínica, con la suposición, infundada, de que la respuesta clínica se asocia al tratamiento activo. El resultado es que se rompe el enmascaramiento. Para evaluar si eso se produjo o no, se pide a los pacientes, clínicos o evaluadores que digan qué tratamiento creen que recibieron y por qué. Si el enmascaramiento se hizo con éxito, la capacidad para adivinar el verdadero tratamiento no debería ser mayor que la esperada al azar.

5. ¿Fueron similares los grupos al inicio del ensayo?

La comparación de las características iniciales de los grupos de estudio permite verificar si los grupos fueron similares, como era esperable, o no. Puede ocurrir que el mero juego del azar hiciera que los grupos no fueran homogéneos, sobre todo cuando el tamaño de la muestra es pequeño. La similitud de las características iniciales de los grupos es la condición necesaria para, posteriormente, poder atribuir las diferencias en su desenlace a las distintas intervenciones recibidas.

La comparación de las características iniciales se expresa en forma de tabla. Efectuar contrastes de hipótesis con valores de P entre los distintos grupos, pese a ser una práctica bastante común y actual (por ejemplo, se ve en bastantes ensayos publicados en *The New England Journal of Medicine*), no deja de ser un abuso injustificado de la estadística que genera más confusión que claridad.

6. Aparte de la intervención del estudio, ¿se trató a los grupos de la misma forma?

Cuando un ensayo no es enmascarado, puede haber intervenciones adicionales y selectivas en algún grupo (cointervención) que acentúen o contrarresten el efecto del tratamiento de estudio, de modo que el efecto final puede estar alterado por esa actuación. Un caso particular es el de la contaminación cruzada, cuando sujetos asignados a un grupo reciben un tratamiento distinto al que fueron asignados. Por ejemplo, en un ensayo que compare un tratamiento activo con un placebo, se produce contami-

nación cruzada si los sujetos asignados al grupo placebo reciben, por el motivo que sea, el tratamiento activo.

Por otra parte, en algunos ensayos no enmascarados la intensidad del seguimiento puede ser desigual en los distintos grupos, lo que puede dar lugar a sesgos de verificación diagnóstica o a cierta cointervención producida por una atención más estrecha al grupo con un seguimiento más estricto.

7. Si el ensayo estuvo promovido por la industria farmacéutica, ¿se describió el papel del promotor en su diseño, ejecución, análisis y publicación?

Los intereses comerciales de las compañías farmacéuticas, al poder colisionar con la necesidad científica de divulgar resultados que pueden ser perjudiciales para sus productos, puede dar lugar a sesgos en el proceso de desarrollo de un ensayo clínico. Dentro de la lectura de un ensayo clínico se necesita disponer de información acerca de:

- quién fue el promotor que financió el estudio.
- los conflictos de intereses de los autores de la publicación.
- el grado de independencia de los investigadores con respecto al promotor en las distintas fases del ensayo: diseño, ejecución y recogida de datos, análisis estadístico y publicación de resultados.

Algunas revistas médicas exigen información detallada sobre estos apartados a los autores de los manuscritos que se aceptan para publicación.

B. ¿Cuáles son los resultados?

8. ¿Cuál fue el efecto del tratamiento?

8.1. Los ensayos deben describir una medida del efecto del tratamiento, que es una comparación entre los resultados de los grupos que se comparan. Para variables dicotómicas (sí o no) esta medida de efecto es la razón de riesgos o riesgo relativo, su complementario, la reducción relativa del riesgo, la reducción absoluta del riesgo y su inverso, el número necesario para tratar. Los ensayos deben informar de estas medidas o, en caso contrario, aportar el número de sucesos y los denominadores de cada grupo para que el lector los pueda calcular. Para análisis de supervivencia, las medidas de efecto son la razón de riesgos proporcionales y la diferencia de medianas. Para variables continuas, la medida de efecto suele ser la diferencia de medias.

8.2. Se deben describir los resultados nominales y estadísticos de todas las variables de resultado primarias y secundarias.

8.3. Se debe describir el tiempo de seguimiento del estudio, en particular si no es igual para todos los participantes,

mediante medianas de seguimiento. También es útil saber el tiempo en que se ejecutó el ensayo, el tiempo de reclutamiento y la fecha del final del seguimiento.

8.4. Si el tamaño de muestra final es distinto al tamaño de muestra previsto cuando se calculó en la fase de diseño se debe explicar por qué: por reclutamiento escaso, por modificación del cálculo del tamaño de la muestra o por terminación prematura del ensayo.

8.5. Si un ensayo se termina prematuramente, se deben describir las razones y los procedimientos estadísticos que lo justifiquen. En particular, si los análisis intermedios estaban previstos en el protocolo, qué número de análisis estaba previsto, cuántos se practicaron, y qué métodos estadísticos se establecieron para tener en cuenta las comparaciones múltiples. Los ensayos terminados prematuramente pueden sobreestimar el tamaño de efecto.

8.6. Los análisis de subgrupos deberían estar planificados en el protocolo y se deben centrar en las pruebas de interacción, que examinan las posibles diferencias de tratamiento en grupos complementarios (por ejemplo, varones y mujeres, diabéticos y no diabéticos). Los análisis de subgrupos *post-hoc* o *a posteriori* carecen de crédito.

8.7. El análisis estadístico principal del ensayo clínico debe ser un análisis simple, de comparación entre los distintos grupos de estudio, sin otros ajustes que los de las variables de estratificación del reparto aleatorio. Si se quiere ajustar con algunas variables iniciales, la decisión debería tomarse de antemano, en la redacción del protocolo del ensayo, antes de la recogida de datos, por tanto, antes de verificar si hay diferencias iniciales en esa variable. En cualquier caso, se deben describir tanto los análisis no ajustados como los análisis ajustados. Los análisis estadísticos ajustados con las variables que difieren al inicio, al tratarse de análisis establecidos *a posteriori* y no previstos en el protocolo, necesitan una justificación poderosa, pues tienden a sesgar la estimación del efecto del tratamiento.

8.8. Los resultados deben incluir una descripción de los acontecimientos adversos por grupo, con especial énfasis en los acontecimientos adversos graves y en aquellos que condujeron a la retirada del tratamiento. Si el tiempo de seguimiento es escaso y el tamaño de la muestra pequeño, el ensayo no puede poner de manifiesto los acontecimientos que aparecen a largo plazo ni los acontecimientos con una incidencia baja.

9. ¿Fueron precisos los resultados?

9.1. La precisión de los resultados la aportan sus intervalos de confianza, que informan del grado de incertidumbre de los resultados. Por ejemplo, el intervalo de confianza del 95% da el recorrido de incertidumbre que incluiría el valor verdadero en 95 veces entre 100 estudios simi-

lares. Todas las medidas de efecto deberían ir acompañadas de sus intervalos de confianza.

9.2. Razones de la imprecisión de los resultados: cuando los intervalos de confianza son anchos, se debe reflexionar acerca de las razones de ello, bien porque la medida de la variable de resultado es imprecisa per se, bien porque los instrumentos diagnósticos empleados tienen una variabilidad exagerada y deberían mejorarse.

9.3. Los resultados se pueden expresar habitualmente mediante la significación estadística, expresada mediante los valores de probabilidad o valores de P. El valor de P indica la probabilidad de que los datos observados, o un resultado más extremo, aparezcan por azar cuando las intervenciones no difieren entre sí. Sin embargo, los valores de P no expresan la magnitud de efecto y dependen poderosamente del tamaño de la muestra. Aisladamente, los valores de P no reflejan importancia o falta de importancia clínica. Aunque hay una correspondencia entre la significación estadística de los valores de P y los límites del intervalo de confianza del 95%, el intervalo de confianza aporta una información clínicamente más relevante y más fácil de interpretar.

9.4. Los intervalos de confianza son la información decisiva en los ensayos de no inferioridad o equivalencia, pues indican los límites de confianza de las diferencias o las razones entre el tratamiento nuevo y el tratamiento estándar. El lector debe interpretar si esos límites de confianza son compatibles o no con una no inferioridad o equivalencia clínica.

C) ¿Pueden ayudarnos estos resultados?

10. ¿Se pueden aplicar estos resultados en nuestro medio?

Esta cuestión tiene que ver con la validez externa del ensayo clínico. Determinada información recogida en el ensayo, como las características de elegibilidad de los pacientes, el ámbito y lugar donde se recogieron los datos, las características de la intervención, la definición y evaluación de las variables de resultado, la proporción de casos reclutados sobre el total de casos en los que se evaluó la elegibilidad, la duración del tratamiento, o el tiempo de seguimiento, ayudan a ver si los resultados del ensayo serían aplicables a nuestros pacientes. Cuando nuestros pacientes o nuestro ámbito no coinciden en características demográficas, de comorbilidad u otras, la pregunta es: ¿se pueden extender los resultados de este ensayo a nuestra población a pesar de las diferencias? ¿se pueden extender los resultados de este ensayo a situaciones con mayor tiempo de seguimiento o mayor duración del tratamiento?

11. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?

Los resultados de importancia clínica abarcan desde las variables clínicas importantes que el estudio pretende

GUÍA PARA LA LECTURA CRÍTICA DE UN ENSAYO CLÍNICO DE TRATAMIENTO O PREVENCIÓN

A) ¿Son válidos los resultados del ensayo?

A.1. Preguntas de «eliminación».

1. ¿Está la pregunta de investigación claramente definida?
 - Justificación del ensayo
 - Componentes básicos del ensayo:
 - + pacientes
 - criterios de selección
 - ámbito
 - carácter monocéntrico o multicéntrico
 - + intervención
 - + comparación
 - + desenlace o resultado
 - variables de resultado primarias y secundarias
 - definición de las variables de resultado
 - ¿variables de resultado subrogadas?
 - ¿variables de resultado combinadas?
 - Objetivos específicos e hipótesis del ensayo
 - Cálculo del tamaño de la muestra
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?
 - Generación de la secuencia de reparto
 - Ocultación de la aplicación de la secuencia de reparto
 - Separación de la generación de la aplicación de la secuencia
3. ¿Se tuvo en cuenta hasta el final del estudio a todos los pacientes que entraron en él?
 - Número de casos asignados al azar a cada grupo
 - Seguimiento del ensayo y abandonos por grupo
 - Administración del tratamiento por grupo asignado
 - Casos incluidos en el análisis estadístico por grupo
 - Desviaciones del protocolo
 - Casos en los que se evaluó la elegibilidad y no fueron reclutados
 - Análisis en los ensayos de no inferioridad o equivalencia

A.2. Preguntas de detalle:

4. ¿Se mantuvieron «enmascarados» respecto al tratamiento, tanto los pacientes como los clínicos y el personal del estudio?
 - Descripción del enmascaramiento
 - Evaluación del enmascaramiento
5. ¿Fueron similares los grupos al inicio del ensayo?
6. Aparte de la intervención del estudio, ¿se trató a los grupos de la misma forma?
7. Si el ensayo estuvo promovido por la industria farmacéutica, ¿se describió el papel del promotor en su diseño, ejecución, análisis y publicación?

B) ¿Cuáles son los resultados?

8. ¿Cuál fue el efecto del tratamiento?
 - Medidas de efecto
 - Resultados nominales y estadísticos de las variables de resultado
 - Descripción de los tiempos del estudio
 - Justificación de las discrepancias en la muestra prevista y la alcanzada
 - ¿Ensayo terminado prematuramente?
 - Justificación de análisis de subgrupos
 - Análisis no ajustados frente a análisis ajustados
 - Descripción de acontecimientos adversos
9. ¿Fueron precisos los resultados?
 - Intervalos de confianza
 - Razones de la imprecisión de los resultados
 - Valores de P frente a intervalos de confianza
 - Intervalos de confianza en los ensayos de no inferioridad o equivalencia

C) ¿Pueden ayudarnos estos resultados?

10. ¿Se pueden aplicar estos resultados en nuestro medio?
11. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?
12. ¿Superan los beneficios a los riesgos y costes?

prevenir, hasta acontecimientos adversos, junto con aspectos como la calidad de vida relacionada con la salud como salud percibida, situación funcional o satisfacción del paciente. La cuestión que se plantea es: en caso de que no se hayan tenido en cuenta todos los resultados de importancia clínica, ¿en qué medida afecta a la aplicación hipotética de los resultados a nuestra práctica clínica?

12. ¿Superan los beneficios a los riesgos y costes?

Los resultados de un ensayo se deben enmarcar en el contexto de los resultados obtenidos por estudios previos, ya sean ensayos clínicos o de otro tipo. Se trata de ver si la evidencia que aporta se refuerza o no.

Por otra parte, los beneficios y costes en un paciente particular se deben juzgar mediante la medida del número necesario para tratar (NNT), tanto para obtener un beneficio (NNTB) como para obtener un perjuicio o daño (NNTH). La mayoría de las intervenciones que aportan un beneficio conllevan un perjuicio añadido en forma de un aumento de la incidencia de determinados acontecimientos adversos, de modo que, en muchas ocasiones, se pueden calcular los NNTB y NNTH y sopesarlos, tanto en general, como en pacientes particulares. En aquellas situaciones con mayor riesgo de desarrollo de sucesos clínicos, el NNTB tenderá a ser menor que en aquellas con menor riesgo, es decir, el tratamiento activo será más eficiente y obtendrá mejores resultados.

Además, los costes económicos de las intervenciones deben también tenerse en cuenta. Sobre este particular no hay que olvidar que intervenciones que aparentemente son más costosas pueden resultar más económicas a largo plazo si reducen la morbilidad y mortalidad. Los análisis económicos de coste-efectividad contribuyen a esclarecer estos aspectos, aunque muchas decisiones sobre cuestiones económicas, como la inclusión de medicamentos en las guías farmacoterapéuticas o la inclusión de determinadas técnicas terapéuticas en las prestaciones, están fuera del alcance del clínico.

En cualquier caso, no debemos olvidar que el objetivo último de la lectura de un artículo de tratamiento es recibir información útil que nos ayude en la decisión de administrar o no el tratamiento activo a los pacientes de nuestra práctica clínica que presentan una situación parecida a los que participaron en el ensayo. Con la lectura crítica efectuamos un balance entre beneficios y riesgos de un determinado tratamiento activo y obtenemos un cierto grado de evidencia que después tendremos que aplicar a aquellos pacientes que se puedan beneficiar teniendo en cuenta sus preferencias y valores con respecto al tratamiento. Al fin y al cabo, nuestro trabajo clínico consiste en amasar la evidencia científica con nuestra pericia clínica individual para decidir cuándo se aplica, con arreglo a la situación clínica y a las preferencias del paciente.

Referencias generales

- Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ, Evidence-Based Medicine WG. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? *JAMA* 1993; 270: 2598-2601.
- Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ, for the Evidence-Based Medicine WG. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1994; 271: 59-63.
- Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Medicina basada en la evidencia: cómo ejercer y enseñar la MBE. Madrid: Churchill Livingstone, 1997.
- Freemantle N, Mason JM, Haines A, Eccles MP. CONSORT: an important step toward evidence-based health care. Consolidated Standards of Reporting Trials. *Ann Intern Med* 1997; 126: 81-83.
- García López FJ, Gutiérrez Bezón S, Galende Domínguez I, Avenadaño Solá C. Evaluación de calidad de los ensayos clínicos: justificación, utilidad e inconvenientes. *Medicina Clínica* (Barcelona) 1999; 112(Supl. 1): 35-42.
- Moher D, Schulz KF, Altman D. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA* 2001; 285: 1987-1991.
- Guyatt G, Rennie D. Users' guides to the medical literature: essentials of evidence-based clinical practice. Chicago: AMA Press, 2002.
- Guyatt G, Rennie D. Users' guides to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice. Chicago: AMA Press, 2002.
- Montori VM, Permyer-Miranda G, Ferreira-González I, Busse JW, Pacheco-Huergo V, Bryant D, Alonso J, Akl EA, Domingo-Sal-

vany A, Mills E, Wu P, Schunemann HJ, Jaeschke R, Guyatt GH. Validity of composite end points in clinical trials. *BMJ* 2005; 330: 594-596.

Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJ. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *JAMA* 2006; 295: 1152-1160.

Referencias complementarias en la red (todas ellas visualizadas el 24 de noviembre de 2006)

- The Consort Statement. http://www.consort_statement.org.
- CASPe (Critical Appraisal Skills Program en España): programa de habilidades en lectura crítica, España. <http://www.redcaspe.org/herramientas/index.htm>.
- Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford-Centre for Evidence Based Medicine. The EBM toolbox. <http://www.cebm.net/toolbox.asp>.
- Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford-Centre for Evidence Based Medicine. Doing EBM. http://www.cebm.net/using_ebm.asp.
- User's guides interactive: an online tool to guide clinicians in the appraisal and application of evidence into their everyday practice. <http://www.usersguides.org/>.
- Modelo para la realización del resumen estructurado de un ensayo clínico. http://www.senefrobe.org/herramientas_publico.asp.
- Calculadora de índices terapéuticos de un ensayo clínico. http://www.senefrobe.org/herramientas_publico.asp.
- Enseñar MBE: herramientas y calculadoras interactivas. <http://www.infodoctor.org/rafabravo/herramientas.htm>
- Cucherat M. Méthodologie e interprétation des essais thérapeutiques. http://www.spc.univ_lyon1.fr/polycop/

Diálisis Peritoneal Basada en la Evidencia (DPBE). Segunda parte. Prescripción y manejo de complicaciones

G. DEL PESO, M. A. BAJO y R. SELGAS

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario la Paz. Madrid. Nefrología. Comité Ético de Investigación Clínica

Función renal residual

La función renal residual (FRR) se mantiene más tiempo en DP que en HD¹⁻⁴. La FRR se ha mostrado como un factor independiente de supervivencia en pacientes en DP en diversos estudios prospectivos observacionales⁵⁻⁹ (Evidencia B). Aunque el fenómeno del sesgo del tiempo adelantado (“lead-time bias”) podría intervenir en la determinación de una mejor supervivencia, el hecho de que la FRR influya en ella a medio plazo, refuerza la idea de una influencia real.

La FRR tiene una importante contribución a la dosis total de diálisis y a la eliminación de sal y agua. A medida que pasa el tiempo en DP, la FRR se va perdiendo de forma progresiva siendo inexistente en la mayoría de los pacientes a partir del tercer o cuarto año de tratamiento^{10,11,12} (Evidencia B). Por ello, es necesario monitorizarla periódicamente y modificar la prescripción de diálisis cuando sea necesario.

La preservación de la FRR es fundamental en los pacientes en DP y es necesario vigilar y atender a los factores que afectan a su pérdida. Es recomendable evitar el uso de nefrotóxicos y situaciones que favorezcan su pérdida. Dos estudios randomizados han demostrado que el uso de ramipril¹³ y valsartan¹⁴ enlentece la pérdida de la FRR en pacientes en DP (Evidencia A). El uso de furosemida a altas dosis contribuye a aumentar el volumen urinario, pero no modifica la FRR^{15,16} (Evidencia A). El uso de soluciones de DP bajas en productos de degradación de la glucosa (PDG) se ha relacionado con una mejor preservación de la FRR^{17,18} (Evidencia B). Algunos autores han sugerido que la pérdida de la FRR es más rápida en DPA

que en DPCA¹⁹⁻²¹, aunque otros no han observado estas diferencias^{22,23}.

Adecuación en diálisis peritoneal

El propósito básico de la diálisis es la eliminación de productos de deshecho y de líquidos y por ello los objetivos de adecuación de DP deben incluir la eliminación de solutos y de fluidos²⁴. Los índices utilizados para medir el aclaramiento de solutos han sido el KT/V de urea semanal (corregido por el volumen de distribución) y el aclaramiento de creatinina semanal (CCrS) corregido por 1,73 m² de superficie corporal.

Numerosos trabajos han analizado la relación entre la suma de los aclaramientos peritoneales y renales, de urea o creatinina, y los resultados clínicos. Los estudios prospectivos de cohorte no han sido concluyentes, la mayoría han observado relación entre índices de diálisis y mortalidad²⁵⁻²⁷, pero otros no²⁸. El estudio CANUSA enroló 680 pacientes que iniciaban tratamiento con DPCA y mostró que por cada 0,1 unidad que aumentaba el KT/V semanal, el riesgo relativo (RR) de mortalidad disminuía un 6% y por cada 5 l/semana que lo hacía el CCrS el RR de muerte disminuía un 7%²⁹. El reanálisis de este estudio demostró que el impacto en la supervivencia estaba relacionado con la FRR y no con los aclaramientos peritoneales³⁰. Otros estudios prospectivos han confirmado este hecho³¹⁻³⁵ demostrando que los aclaramientos peritoneales y renales no son lo mismo (Evidencia B). Por este motivo, las guías europeas de DP recomiendan considerar que los objetivos de adecuación deben basarse en los aclaramientos peritoneales. La FRR debe ser medida de forma independiente y puede ser útil para conseguir estos objetivos cuando los aclaramientos peritoneales no son suficientes³⁶.

La eliminación de líquidos es importante en la adecuación de DP y algunos estudios han demostrado su relación con la supervivencia del paciente, tanto en pacientes con FRR³⁴ como sin ella^{37,38} (Evidencia B). La monitorización periódica del balance de fluidos debe ser obligada en los pacientes en DP³⁹.

Correspondencia:

Dra. M. A. Bajo
Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Paz
P.º Castellana, 261. 28046 Madrid
E-mail: mabajo.hulp@salud.madrid.org

Objetivos de adecuación en DP

Los aclaramientos peritoneales (al menos dentro de los rangos habituales en estos pacientes) no se asocian con la supervivencia en DP ni en pacientes con FRR^{30-33,35} ni sin ella^{37,40-42} (Evidencia B). Dos estudios han observado relación entre mortalidad y dosis de diálisis en pacientes anúricos, uno de ellos prospectivo⁴³ y otro retrospectivo⁴⁴. Sólo dos estudios randomizados han analizado este problema. El estudio ADEMEX incluyó 965 pacientes tratados con DPCA que fueron randomizados para conseguir un objetivo de CCRS superior o inferior a 60 l/semana/1,73 m², observando una supervivencia global y ajustada similar en ambos grupos⁴⁵. El estudio de Hong-Kong analizó 320 pacientes nuevos en DPCA con objetivos de KT/V < 1,7, entre 1,7-2 y por encima de 2, observando que los pacientes con KT/V < 1,7 presentaban más complicaciones clínicas⁴⁶. Ambos estudios han demostrado que el aumentar el KT/V de 1,7 a 2 no mejora la supervivencia en DP. Basándonos en estos datos, el KT/V de urea peritoneal semanal, mínimo requerido, debe ser 1,7 (Evidencia A).

El objetivo mínimo de UF peritoneal en pacientes sin FFR establecido en las guías europeas es de 1 litro/día³⁶. Los estudios de Ates³⁴, EAPOS³⁷ y NECOSAD⁴⁰ han contribuido a establecerlo (Evidencia B).

A diferencia de lo ocurrido en otras guías, los expertos europeos han considerado no diferenciar los objetivos de adecuación de diálisis en pacientes en DPCA y en DPA y han preferido el KT/V de urea semanal al aclaramiento de creatinina, por ser aquel el índice utilizado habitualmente en HD³⁶.

Es obvio considerar que cuando estos objetivos no se cumplen, el paciente deber ser evaluado de forma minuciosa y considerar cambios en la prescripción de diálisis, teniendo siempre en cuenta las características de cada paciente. Existen pacientes que pueden necesitar mayores dosis de diálisis para sentirse bien. La situación clínica debe prevalecer sobre los índices de diálisis. La individualización de la prescripción y la atención integral del paciente debe ser el objetivo fundamental y en ella se debe incluir los diferentes aspectos relacionados con la enfermedad renal.

Peritonitis

Control de calidad

Toda unidad debe hacer una evaluación periódica de su incidencia de peritonitis e infecciones de catéter. El objetivo debe ser conseguir el menor número y duración de las peritonitis. Es obligado el conocimiento de la propia flora para adoptar medidas terapéuticas específicas.

Criterios diagnósticos

Se considera diagnóstico de peritonitis la presencia de efluente peritoneal turbio y más de 100 leucocitos/micro-

litro, con más del 50% de polimorfonucleares neutrófilos. La presencia de más de un 50% de neutrófilos, aún en ausencia de más de 100 leucocitos, es también altamente sugestiva de peritonitis. El recuento diferencial es más útil que el número total de leucocitos en situaciones con permanencias cortas, como la DPA.

El análisis citológico puede ayudar en el diagnóstico diferencial (eosinófilos en peritonitis química, linfocitos o mononucleares en hongos y micobacterias).

Factores de riesgo

Los estudios comparativos de DPA y DPCA son controvertidos, aunque existe evidencia de que el uso de DPA tiene menor riesgo de peritonitis que la DPCA⁴⁷, tanto la DPCA con pincho como la DPCA con sistema de doble bolsa⁴⁸ (Evidencia A). Recientemente, se ha demostrado que una mayor duración de los entrenamientos, incluyendo la realización de reentrenamientos, disminuye la tasa de peritonitis⁴⁹ (Evidencia A). No hay evidencias de que exista mayor incidencia de peritonitis en pacientes que utilizan icodextrina⁵⁰ (Evidencia A).

Medidas preventivas

Aún sin disponer de estudios prospectivos que evidencien la asociación directa entre exploraciones invasivas (colonoscopia) y aparición de peritonitis, es recomendable la profilaxis previa a dichas maniobras. No existen datos suficientes para recomendar o no el vaciado del abdomen antes de cualquier intervención abdominal (diagnóstica o terapéutica), aunque parece sensato hacerlo.

Hay que evitar el estreñimiento severo y las enteritis, dado que se han asociado patogénicamente con peritonitis por gérmenes intestinales⁵¹.

La mayoría de peritonitis por hongos se preceden de tratamiento antibiótico prolongado⁵². Algunos estudios bien diseñados no encuentran beneficio en el uso de la profilaxis fúngica⁵³, pero hay un estudio prospectivo randomizado que ha demostrado su beneficio sólo en la prevención de peritonitis por *Candida*⁵⁴ (Evidencia A). No se recomienda su uso de forma rutinaria, pero sí en centros con alta incidencia de peritonitis fúngicas (>10% del total de peritonitis).

Pautas según el agente etiológico

- Las peritonitis por *S. aureus* relacionadas con infección del catéter suelen requerir la retirada del mismo⁵⁵.
- Las peritonitis por *Pseudomonas aeruginosa* suelen ser consecuencia de infecciones de orificio y estos casos suelen requerir la retirada del catéter peritoneal⁵⁶.
- Las peritonitis polimicrobianas por gérmenes de origen entérico requieren descartar patología intraabdominal⁵⁷. Las peritonitis polimicrobianas por gram positivos suelen resolverse bien con antibióticos⁵⁸.

– Ante el diagnóstico de una peritonitis por hongos se recomienda la retirada del catéter peritoneal asociado a tratamiento antifúngico, pero siempre debe intentarse su retirada con el mínimo grado de inflamación local⁵⁹. No existen estudios prospectivos randomizados sobre la terapia antifúngica más eficaz, aunque en general se recomienda inicialmente la asociación de fluconazol y 5-fluorocitosina. Existen ensayos terapéuticos iniciales que sugieren que el uso concomitante de soluciones de bicarbonato puede contribuir a acelerar la resolución del proceso inflamatorio y minimizar así el daño de la membrana. Este hecho viene apoyado por estudios *in vitro* sobre la mejor respuesta inmune con este tipo de soluciones⁶⁰. Los nuevos agentes antifúngicos, como itraconazol o voriconazol deben ser considerados como una posible alternativa y ser ensayados en el futuro para evaluar su eficacia.

– Las peritonitis por micobacterias son raras, de difícil diagnóstico y requieren múltiples fármacos para su resolución⁶¹.

– Las peritonitis con cultivo negativo no deben exceder el 20% con los métodos de detección actuales⁶².

Uso de antibióticos

La vía de administración de elección es la intraperitoneal porque alcanza mayores niveles locales de antibióticos y permite su uso ambulatorio. La administración puede ser en todos los intercambios (continua) o en un solo intercambio (intermitente). El tratamiento mínimo de toda peritonitis debe ser de dos semanas, tres en casos de peritonitis graves y cuatro en peritonitis fúngicas.

El uso de tratamiento antibiótico empírico en los episodios de peritonitis tiene como finalidad acortar al máximo la duración de la inflamación peritoneal local, conocidos sus efectos deletéreos sobre la membrana peritoneal. Debe incluir la cobertura de gérmenes gram positivos (con vancomicina o cefalosporina), y de gram negativos (con aminoglucósidos o cefalosporina de tercera generación). Existen estudios que aseguran también la eficacia de monoterapia con imipenem/cilastatina o cefepime⁶³.

Está bien demostrada la eficacia del uso intermitente de vancomicina/teicoplanina⁶⁴ o aminoglucósidos, mientras que en el caso de las cefalosporinas de primera generación se recomienda su uso continuado hasta no disponer de nuevos estudios.

No existen estudios controlados sobre uso de antibióticos en peritonitis y FRR.

Retirada y recolocación de catéter

A falta de estudios controlados y con objeto de preservar el peritoneo antes que el catéter peritoneal, se recomienda la retirada del mismo en caso de peritonitis recidivante o refractaria, peritonitis fúngica y en infecciones de catéter refractarias⁶⁵. Debe valorarse en peritonitis polimicrobianas de origen entérico y por micobacterias.

Se puede colocar simultáneamente un nuevo catéter en infecciones de catéter refractarias sin peritonitis o en peritonitis recidivantes. En peritonitis fúngicas se recomienda no reinsertar un nuevo catéter hasta 4-6 semanas tras inicio del tratamiento⁶⁶.

Nutrición en diálisis peritoneal

Se considera útil el consejo nutricional periódico porque ayuda a mejorar el cumplimiento de normas. De ahí que se recomiende el contacto con un dietista.

Procedimientos diagnósticos de malnutrición validados para DP

Son aplicables todos los métodos de evaluación nutricional disponibles. Es considerado un método muy seguro y completo el comprobar los resultados de cualquier maniobra nutricional. No existe norma o metodología específica alguna que pueda ser propuesta frente a las demás con el grado A de evidencia.

Un conjunto de estimaciones que incluyan albúmina, pre-albúmina, creatinina, bioimpedancia bioeléctrica, entrevistas y diarios dietéticos, nPNA (aparición de nitrógeno proteico normalizado), estimación global subjetiva (SGA), antropometría, fuerza en la mano, absorptimetría dual de fotones (DEXA) realizadas regularmente constituyen una aproximación realista al problema.

Recomendaciones dietéticas

Los estudios de balance nitrogenado indican que una ingesta proteica igual o mayor a 1 g/kg/día es suficiente para los pacientes en DP, y que incluso valores más bajos también lo son. Como no disponemos de información adecuadamente contrastada, y cifras superiores a 1 g/kg/día son ilusorias, esta debe ser la recomendación general hasta que algún estudio alcance un grado superior de evidencia.

Con respecto a la recomendación calórica, se mantiene la discreta disminución respecto a la población general que representan 30 kcal/kg/día, en la conciencia del suplemento de glucosa que por vía peritoneal reciben. No está adecuadamente comprobado. Lo cierto es que la obesidad es un problema en algunos pacientes en DP.

Intervenciones con diálisis y/o medicamentos

Durante mucho tiempo se ha querido relacionar más cantidad de diálisis con mejora en la nutrición. Sin embargo, tres estudios bien planteados han comprobado que sus dos brazos de dosis de diálisis no resultaron en diferencias nutricionales (nPNA, peso corporal, albúmina, prealbúmina y transferrina plasmáticas) (Evidencia A)^{45,67,68}.

– GHRh administrada subcutánea diariamente induce respuesta anabólica tanto en pacientes en HD como en DP, todos ellos malnutridos graves⁶⁹. En un reciente estudio metabólico incluyendo balance nitrogenado pero sin grupo control, se confirman los hallazgos del anterior estudio controlado y randomizado⁷⁰.

– Esteroides anabolizantes: se muestran positivos como anabolizantes en un estudio controlado⁷¹.

– La administración subcutánea de una hormona estimulante del apetito como la ghrelina ha sido estudiada adecuadamente en un pequeño grupo de pacientes, induciendo, en comparación con placebo, un aumento de ingesta⁷².

– Líquido peritoneal con aminoácidos: mejora el anabolismo proteico con la solución de aminoácidos (1,1%) combinado con solución de bicarbonato-lactato en DPA⁷³.

– Líquidos con bicarbonato vs. lactato: en la referencia anterior se incluyen líquidos basados en bicarbonato, lo que plantea un efecto sinérgico con los aminoácidos, no descrito para el lactato. El estado de acidosis inducido por los aminoácidos bajo lactato podría ser prevenido por el uso de bicarbonato en la solución⁷⁴.

La corrección de la acidosis mediante bicarbonato oral (2,7 g/día) en pacientes con valores de bicarbonato plasmático medio de 22,9 mmol/l demuestra además de la mejor corrección de la acidosis, una mejoría en el estado nutricional y una disminución simultánea de la hospitalización. Se propone por ello que en el paciente en DP la corrección de la acidosis debe ser completa, también con propósito nutricional (Evidencia A)⁷⁵⁻⁷⁷.

La corrección de la anemia en diálisis peritoneal

La anemia es una complicación frecuente en DP, aunque el porcentaje de pacientes que la desarrollan y la severidad de la misma es menor que la de los pacientes tratados con HD⁷⁸⁻⁷⁹. El déficit de eritropoyetina (EPO) es el principal factor etiológico de la misma⁸⁰ y los agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE) son el tratamiento de elección. Diversos estudios randomizados han mostrado la utilidad de la EPO frente a placebo⁸¹, y de la darbepoyetina alfa (DA) frente a EPO^{82,83} en el tratamiento de la anemia en pacientes en DP, estando indicado su uso en todos los pacientes con niveles de hemoglobina (Hb) inferiores a 11 g/dl⁸⁴ (Evidencia A). Antes de iniciar el tratamiento con los AEE es necesario hacer una evaluación previa del paciente para descartar otras causas de anemia añadidas⁸⁵.

Vía de administración de los AEE en DP

La vía de administración más aconsejable de AEE en DP es la vía subcutánea (s.c.) por razones prácticas (pacientes ambulatorios en diálisis domiciliaria) y razones económicas (Evidencia A). Diversos estudios randomizados, realizados en pacientes en HD, han mos-

trado que la vía s.c. es tan eficaz como la intravenosa (i.v.) para la administración de la EPO y las dosis requeridas son inferiores⁸⁶⁻⁸⁸ siendo por tanto los costos menores. Aunque algunos estudios no han confirmado estos datos, el número de pacientes incluidos en los mismos es claramente inferior^{89,90}. La DA es igual de eficaz por vía i.v que por vía s.c. en pacientes en DP y HD^{91,92}. La administración intraperitoneal (i.p.) no es recomendable por la baja biodisponibilidad del fármaco y el aumento del riesgo de peritonitis^{93,94} (Evidencia B). Los AEE disponibles actualmente en España para la administración s.c. son la EPO beta y la DA. La EPO alfa por vía s.c. está retirada por su presunta implicación en el desarrollo de aplasia pura de células rojas⁹⁵.

Dosis y frecuencia de administración de los AEE

La dosis necesaria de AEE requerida para corregir la anemia y mantener la Hb objetivo es menor en DP que en HD⁹⁶⁻⁹⁷. La respuesta eritropoyética a la administración de estos fármacos es variable, por lo que las dosis requeridas en cada paciente son diversas, siendo superiores (20-30%) en la fase de corrección que en la de mantenimiento⁹⁸ y van a depender del grado de anemia y de las complicaciones de cada paciente⁹⁹ (Evidencia B). La frecuencia de administración va a depender de diversos factores como tipo de AEE, dosis, fase de tratamiento y otras condiciones dependientes de cada paciente¹⁰⁰. En la fase de corrección, algunos estudios recomiendan la administración de EPO tres veces por semana¹⁰⁰, aunque no hay evidencia al respecto. Un análisis de estudios randomizados realizado por la Colaboración Cochrane muestra que en DP no existen diferencias en la respuesta a la EPO cuando esta se administra una vez, frente a tres veces por semana¹⁰¹ (Evidencia A). En pacientes estables en DP, puede incluso ser administrada cada dos semanas en un grupo seleccionado de pacientes sin incrementar la dosis¹⁰². La vida media de la DA es superior al de la EPO¹⁰³. Basándose en diversos estudios randomizados se recomienda su administración una vez por semana durante la fase de corrección^{91,104} (Evidencia A), pudiéndose distanciar el intervalo de dosis cada dos semanas⁹¹ o incluso cada mes durante la fase de mantenimiento¹⁰⁵.

Hemoglobina objetivo

Se recomienda que el objetivo óptimo de Hb a alcanzar sea superior a 11 g/dl^{106,107}. Niveles inferiores a esta cifra se han relacionado con una mayor hospitalización y mortalidad en pacientes en DP¹⁰⁸. Sin embargo, la relación entre mortalidad y niveles de Hb no ha sido definitivamente establecida por las limitaciones de los estudios existentes¹⁰⁹. Niveles de Hb por encima de 12 g/dl no son recomendables en pacientes con enfermedad cardiovascular severa^{110,111} (Evidencia A).

Necesidades de hierro

Las necesidades de hierro son inferiores en pacientes en DP que en HD ya que estos últimos tienen pérdidas sanguíneas adicionales^{112,113} (Evidencia B).

Diversos estudios randomizados y controlados han demostrado que la administración del hierro por vía i.v. es más eficaz que por vía oral en pacientes urémicos^{114,115,116}. La absorción digestiva de las sales de hierro está alterada en pacientes DP¹¹⁷ aunque puede ser suficiente para cubrir las necesidades¹¹⁸. Por todo ello, la vía óptima de administración del hierro es la i.v.¹⁰⁰ (Evidencia A), aunque por razones prácticas la vía oral puede ser considerada en ocasiones. Se ha observado que la administración de dosis altas de hierro parenteral altera funcionalmente los neutrófilos^{119,120} y que existe una relación entre daño oxidativo y la administración de hierro parenteral¹²¹. Estos datos conllevan la recomendación de no administrar hierro i.v. en pacientes con procesos infecciosos y alertan sobre su uso de forma indiscriminada.

Respuesta inadecuada a los AEE

Algunos pacientes presentan una respuesta inadecuada al tratamiento con AEE, definida como la incapacidad para mantener los niveles objetivo de Hb cuando se administran más de 300 U/Kg/semana de EPO ó 1,5 mcg/Kg/semana de DA¹²². Las causas más frecuentes de resistencia a AEE son el déficit absoluto o funcional de hierro y la presencia de estados inflamatorios. En estos pacientes debe asegurarse una dosis adecuada de diálisis y chequearse el cumplimiento en casos de autoadministración¹²³.

Terapias coadyuvantes

El uso de terapias coadyuvantes que puedan optimizar el tratamiento con AEE no son recomendadas de forma rutinaria, con la excepción de la administración de hierro y algunas vitaminas a dosis farmacológicas. Sin embargo, algunas formas de terapias adyuvantes pueden ser útiles en pacientes concretos¹²⁴ (Evidencia B). Existe un estudio randomizado que muestra que la administración de andrógenos en varones de más de 50 años tratados con DP corrige la anemia de manera similar a la EPO y se acompaña de algunos efectos beneficiosos sobre el estado nutricional¹²⁵. Sin embargo, los efectos secundarios relacionados con su uso hacen que no se recomiende su administración en la mayoría de pacientes.

El riesgo cardiovascular en el paciente en diálisis peritoneal. Los trastornos metabólicos y el estado de los lípidos plasmáticos

Todos los pacientes con enfermedad renal tienen múltiples factores de riesgo cardiovascular y en particular de

cardiopatía isquémica. En algunos casos incluso directamente relacionadas con la propia nefropatía. También existen factores adicionales para estos riesgos que están exagerados por el estado urémico. Por su parte, la DP añade factores que pueden acentuar aún más el perfil lipídico aterogénico, incrementar hiperinsulinemia y aumentar niveles de los productos finales de glucosilación avanzada (AGEs). En lo opuesto, la DP puede proporcionar al paciente un excelente control de presión arterial siempre que logre una apropiada ultrafiltración y eliminación diaria de sodio, que tiene además un carácter constante evitando oscilaciones de volumen circulante y que permite alcanzar una fácil corrección de la anemia.

La mortalidad del paciente en DP es mayoritariamente cardiovascular, pero no hay ningún estudio que la diferencie de la que existe en HD. Esta similitud afecta también a la mortalidad global. Sólo en un análisis de registro se ha encontrado una mayor mortalidad relativa (RR 1,23 por cardiopatía isquémica) para el caso de pacientes diabéticos tipo 2 en DP con respecto a HD¹²⁶.

Factores Asociados con Morbi-Mortalidad cardiovascular (CV) en DP

Los factores relacionados con morbi-mortalidad CV son: hipertensión arterial, malnutrición, hipoalbuminemia, diálisis inadecuada, AGEs, estrés oxidativo, hipertrofia ventricular izquierda (HVI), cardiomiopatía urémica, anemia, trastornos valvulares y arritmias.

El control de la hipertensión arterial en DP no se consigue sino se logra un apropiado control del volumen circulante, con suficiente UF y balance de sodio³⁴. Hay que tener en cuenta que la DPA, por tener tiempos de estancia más cortos que limitan difusión del sodio, elimina menos sodio para igual ultrafiltrado que la DPCA^{127,128}.

La Icodextrina vs. glucosa 2,27% mejora la eliminación de líquido y el estado de volumen sin efectos sobre la FRR^{129,130}. Ésta tiene un efecto decisivo sobre la magnitud de la eliminación de sal y agua, como no puede ser de otra manera.

Ninguno de los fármacos antihipertensivos disponibles ha demostrado ser superior a los demás ni en el control de la presión arterial (PA) ni los efectos CV subsiguientes.

El resto de factores de riesgo CV mencionados debe ser considerado a modo indicativo y generalmente extrapolado de estudios no específicos. No existen sobre ellos estudios de intervención que deban modificar la natural práctica clínica, más allá de lo que en sí mismo sea exigible (corregir valvulopatías, anemia, arritmias, malnutrición).

De los trastornos metabólicos, la hiperfosfatemia es el que ha demostrado más asociación con la patología cardiovascular, incluyendo en particular la calcificación de la pared arterial. Por esta razón, es objetivo justificado su corrección hasta niveles plasmáticos en rango normal.

Marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular

No hay estudios apropiados para asentar una utilidad real para estos marcadores (específicamente la proteína C reactiva o PCR) en este contexto. En caso de elevación persistente se recomienda la búsqueda de una causa, incluyendo la enfermedad arterial periférica.

Una utilización mixta de marcadores (BNP o péptido natriurético cerebral, PCR, ADMA o arginina dimetil asimétrica) ha sido recientemente propuesta como más útil que la utilización de forma aislada¹³¹.

Estado de los lípidos plasmáticos

Múltiples estudios han reconocido que la DP en relación con la HD induce un perfil más aterogénico, al favorecer la hiperinsulinemia, y un mayor nivel de moléculas de colesterol-LDL de menor tamaño y mayor densidad. Este tipo se asocia a mayor susceptibilidad para la oxidación, fenómeno especialmente nocivo dentro de la pared arterial^{132,133}.

La atorvastatina ha mostrado excelentes resultados sobre este perfil anormal en comparación con placebo en pacientes en DP¹³⁴. No existen razones para no aplicar los criterios generales de prevención secundaria en esta población.

La hipertrofia ventricular izquierda, la cardiomiopatía urémica y la insuficiencia cardíaca congestiva en el paciente en DP

Son conceptos a veces manejados indistintamente, y por ello confusos. Con seguridad se pueden hacer las siguientes afirmaciones al respecto:

- La HVI se asocia con mayor morbi-mortalidad CV, y conlleva insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) restrictiva
- Su estado en pacientes urémicos es distintiva en cuanto que se asocia a una especial precariedad del riego capilar en relación con la HVI del paciente hipertenso no urémico¹³⁵.
- La cardiomiopatía urémica ha sido relacionada con el hiperparatiroidismo secundario y la hiperfosfatemia. Sin embargo, y dado que no se han establecido los vínculos exactos, no se han derivado acciones adecuadamente planteadas al respecto.

No hay estudios más detallados sobre estos aspectos.

La enfermedad coronaria

Se recomienda la aplicación de criterios generales para esta población, tanto en la profilaxis como en el tratamiento de las situaciones y sus consecuencias. Esto afecta tanto al tratamiento médico como quirúrgico. Cuando se reali-

cen los estudios específicos será oportuno modificar esta pauta¹³⁶.

Intervenciones terapéuticas

Dos recientes estudios han proporcionado evidencia de que el uso crónico del antioxidante N-acetilcisteína tiene efecto preventivo de eventos cardiovasculares en pacientes en HD¹³⁷ y en animales¹³⁸.

Metabolismo fosfocálcico. La osteodistrofia renal (ODR) en el paciente en diálisis peritoneal

El contenido en calcio del líquido de diálisis y el control de la fosfatemia

El contenido de calcio del líquido dializante ha sido uno de los condicionantes del resto de la terapia de la ODR en DP en la medida en que se ajustó para permitir el uso de quelantes cálcicos para el fósforo. A la idea de que este tipo de quelantes permitía abandonar las sales de aluminio, le siguió la del líquido de bajo contenido en calcio (fisiológico) o 2,5 mg/dl. Los estudios realizados con sevelamer han demostrado su utilidad como quelante del fósforo. Está en marcha un estudio randomizado europeo comparativo con el acetato cálcico, de cuyos resultados depende que alcance o no la indicación específica. De todas formas, un reciente estudio randomizado comparando ambos contenidos de calcio del líquido (3,5 vs. 2,5 mg/dl)¹³⁹ y dirigido a comprobar sus efectos sobre la histomorfometría ósea, ha demostrado la inducción de hiperparatiroidismo secundario por el de bajo contenido en calcio. Otros autores ya propusieron esta idea basada en monitorización plasmática¹⁴⁰.

Actualmente puede considerarse como conceptual que el calcio del líquido peritoneal debe ajustarse al uso de calcio oral. En caso de usar sevelamer exclusivamente, el contenido debe ser de 3,5 mg/dl.

El uso de los derivados de la vitamina D

No existen diferencias en la política de uso de derivados de vitamina D con respecto a la generalidad. Se recomienda su papel profiláctico de hiperparatiroidismo mediante el uso de bajas dosis orales diarias o días alternos.

El hiperparatiroidismo secundario

Existen incipientes datos sobre el uso de calcimiméticos (cinacalcet) en DP, que resulta en una eficaz resolución del hiperparatiroidismo secundario¹⁴¹. Como no existen alternativas terapéuticas con eficacia equivalente, y aunque su nivel de evidencia requiera de más datos, el tratamiento puede considerarse indicado en pacientes en DP.

Su uso con derivados de vitamina D y calcio parece obligado por inducir hipocalcemia.

DP. No debe pues mantenerse la existencia de este riesgo¹⁴²⁻¹⁴⁶.

El trasplante renal en el paciente tratado con diálisis peritoneal

La DP no determina ninguna diferencia particular en el momento del trasplante renal. Existen datos de alta fiabilidad de que la DP con respecto a la HD previene la necrosis tubular postrasplante; sin embargo, este fenómeno no determina diferencias en la evolución posterior ni a corto ni a largo plazo. En caso de existir necrosis tubular en el postrasplante inmediato, no se recomienda el uso de la DP como método de diálisis por tener la capacidad de interferir con la región quirúrgica utilizada.

El catéter peritoneal debe ser retirado unas semanas después o en cualquier momento en el que cause un problema, aunque ésta es una recomendación y no una evidencia.

Se ha sugerido una tendencia no confirmada de una mayor incidencia de trombosis vascular en DP vs. HD. Los datos analizados son altamente sugestivos de haber arrastrado variables influyentes junto con la población en

La DP en situaciones especiales

Aunque no hay estudios controlados que sean definitivamente demostrativos, las primeras experiencias sugieren potentemente que con respecto a la HD, la DP puede ser conveniente en las siguientes situaciones:

Embarazo (especialmente indicada para sus primeros meses), portador de VIH, VHC Y VHB (por razones de aislamiento), cirróticos con ascitis (por ayudar a eliminar la ascitis y reducir la intolerancia hemodinámica a la HD)¹⁴⁷, enfermedad cardíaca grave (por esta última razón y por demorar la progresión a ICC¹⁴⁸), y desórdenes hematológicos graves (con trastornos hemorrágicos)¹⁴⁹.

Los ancianos son totalmente similares al resto de la población siempre que conserven adecuadas capacidades y por ello no debe privárseles de elegir técnica dialítica más allá de sus limitaciones intrínsecas. No existe evidencia de resultados favorables con ninguno de los tipos de diálisis.

Bibliografía

- Lysaght MJ, Vonesh EF, Gotch F, Ibels L, Keen M, Lindholm B, Nolph KD, Pollock CA, Prowant B, Farrell PC. The influence of dialysis treatment modality on the decline of remaining renal function. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1991; 37: 598-604 .
- Rottembourg J, Issad B, Gallego JL, Degoulet P, Aime F, Gueffaf B, Legrain M: Evolution of residual renal function in patients undergoing maintenance hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Proc Eur Dial Trans Ass* 1982; 19: 397-401 .
- Cancarini GC, Brunori G, Camerini C, Brasa S, Manili L, Maiorca R: Renal function recovery and maintenance of residual diuresis in CAPD and hemodialysis. *Perit Dial Bull* 1986; 6: 77-79.
- Lang SM, Bergner A, Topfer M, Schiffel H: Preservation of residual renal function in dialysis patients: effects of dialysis-technique-related factors. *Perit Dial Int* 2001; 21: 51-57.
- Rocco M, Soucie JM, Pastan S, McClellan WM: Peritoneal dialysis adequacy and risk of death. *Kidney Int* 2000; 58: 446-457 .
- Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN: Relative contribution of RRF and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2158-2162.
- Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, van Manen JG, Boeschoten EW, Krediet RT; NECOSAD Study Group. The relative importance of residual renal function compares with peritoneal clearance for patients survival and quality of life: An analysis of NECOSAD-2. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1293-1302 .
- Ates K, Nergizoglu G, Keven K, Sen A, Kutlay S, Erturk S, Duman N, Karatan O, Ertug AE: Effect of fluid and sodium removal on mortality in PD patients. *Kidney Int* 2001; 60: 767-776.
- Szeto CC, Wong TY, Leung CB, Wang AY, Law MC, Lui SF, Li PK: Importance of dialysis adequacy in mortality and morbidity of chinese CAPD patients. *Kidney Int* 2000; 58: 400-407 .
- Lameire NH, Vanholder R, Veyt D, Lambert MC, Ringoir S: A longitudinal, five year survey of urea kinetic parameters in CAPD patients. *Kidney Int* 1992; 42, 426-432.
- Tattersall JE, Doyle S, Greenwood RN, Farrington K: Kinetic modelling and underdialysis in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 535-538.
- Faller B, Lameire N: Evolution of clinical parameters and peritoneal function in a cohort of CAPD patients followed over 7 years. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 280-286.
- Li PK, Chow KM, Wong TY, Leung CB, Sweto CC. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on residual renal function in patients receiving peritoneal dialysis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 2003; 139: 105-112.
- Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S, Okada H, Nakamoto H. Effects of an angiotensin II receptor blocker, valsartan, on residual renal function in patients on CAPD. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 1056-1064.
- Medcalf JF, Harris KP, Walls J. Role of diuretics in the preservation of residual renal function in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2001; 59: 1128-1133 .
- Van Olden RW, Guchelaar HJ, Struijk DG, Krediet RT, Arisz L. Acute effects of high-dose furosemide on residual renal function in CAPD patients. *Perit Dial* 2003; 33: 339-347.
- Williams JD, Topley N, Craig KJ, Mackenzie RK, Pischetsrieder M, Lage C, Passlick-Deetjen J; Euro Balance Trial Group. The Euro-Balance Trial: the effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (balance) on the peritoneal membrane. *Kidney Int* 2004; 66: 408-418.
- Montenegro J, Saracho R, Martínez I, Muñoz R, Ocharan J, Valladares E: Long-term experience with pure bicarbonate peritoneal dialysis solutions. *Perit Dial In* 2006; 26: 89-94.
- Hiroshige K, Yuu K, Soejima M, Takasugi M, Kuroiwa A: Rapid decline of residual renal function in patients on automated peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1996; 16: 307-315 .
- Hufnagel G, Michel C, Queffeuilou G, Skhiri H, Damieri H, Mignon F. The influence of automated peritoneal dialysis on the decrease in residual renal function. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1224-1228.
- Rodríguez-Carmona A, Pérez-Fontan M, García-Naveiro R, Villaverde P, Peteiro J. Compared profiles of ultrafiltration, sodium re-

- moval and renal function in incident CAPD and automated peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 132-145.
22. Singhal MK, Bhaskaran S, Vidgen E, Bargman JM, Vas SI, Oreopoulos DG: Rate of decline of residual renal function in patients on continuous peritoneal dialysis and factors affecting it. *Perit Dial* 2000; 20: 429-438.
 23. Holley JL, Aslam N, Bernardini J, Fried L, Piraino B: The influence of demographic factors and modality on loss of residual renal function in incident peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2001; 21: 302-305.
 24. Peritoneal dialysis guidelines. Adequacy of peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (suppl 9): ix24-ix27.
 25. Lameire NH, Vanholder R, Veyt D, Lambert MC, Ringoir S: A longitudinal, five year survey of urea kinetic parameters in CAPD patients. *Kidney Int* 1992; 42, 426-432.
 26. Teehan BP, Schleifer CR, Brown J: Urea kinetic modeling is an appropriate assessment of adequacy. *Semin Dial* 1992; 5: 189-192.
 27. Maiorca R, Brunori G, Zubani R, Cancarini GC, Manili L, Camerini C, Movilli E, Pola A, D'Avolio G, Gelatti UG: Predictive value of dialysis adequacy and nutritional indices for mortality and morbidity in CAPD and HD patients. A longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2295-2305.
 28. Blake PG, Sombolos K, Abraham G, Weissgarten J, Pemberton R, Chu GL, Oreopoulos DG: Lack of correlation between urea kinetic indices and clinical outcomes in CAPD patients. *Kidney Int* 1991; 39: 700-706.
 29. CANUSA Peritoneal Dialysis Study Group: Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 198-207.
 30. Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN: Relative contribution of RRF and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2158-2162.
 31. Jager KJ, Merkus MP, Dekker FW, Boeschoten EW, Tijssen JG, Stevens P, Bos WJ, Krediet RT: Mortality and technique failure in patients starting chronic peritoneal dialysis: results of The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis. NECOSAD Study Group. *Kidney Int* 1999; 55: 1476-1485.
 32. Rocco M, Soucie JM, Pastan S, McClellan WM: Peritoneal dialysis adequacy and risk of death. *Kidney Int* 2000; 58: 446-457.
 33. Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, van Manen JG, Boeschoten EW, Krediet RT; NECOSAD Study Group. The relative importance of residual renal function compares with peritoneal clearance for patients survival and quality of life: An analysis of NECOSAD-2. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1293-1302.
 34. Ates K, Nergizoglu G, Keven K, Sen A, Kutlay S, Erturk S, Duman N, Karatan O, Ertug AE: Effect of fluid and sodium removal on mortality in PD patients. *Kidney Int* 2001; 60: 767-776.
 35. Szeto CC, Wong TY, Leung CB, Wang AY, Law MC, Lui SF, Li PK: Importance of dialysis adequacy in mortality and morbidity of chinese CAPD patients. *Kidney Int* 2000; 58: 400-407.
 36. Peritoneal dialysis guidelines. Adequacy of peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (suppl 9): ix24-ix27.
 37. Brown EA, Davies SJ, Rutherford P, Meeus F, Borrás M, Riegel W, Divino Filho JC, Vonesh E, van Bree M and EAPOS group. Survival of functionally anuric patients on automated peritoneal dialysis: the European APD Outcome Study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2948-2957.
 38. Jansen MA, Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT for the NECOSAD study group. Predictors of survival in anuric peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2005; 68: 1199-1205.
 39. Konings CJ, Koorman JP, Schonck M, Struijk DG, Gladziwa U, Hoortje SJ, van der Wall Bake AW, van der Sande FM, Leunissen KM. Fluid status in CAPD patients is related to peritoneal transport and residual renal function: evidence from a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 797-803.
 40. Jansen MA, Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT for the NECOSAD study group. Predictors of survival in anuric peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2005; 68: 1199-1205.
 41. Bhaskaran S, Schaubel DE, Jassal SV, Thodis E, Singhal MK, Bargman JM, Vas SI, Oreopoulos DG: The effects of small solute clearances on survival of anuric peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2000; 20: 81-87.
 42. Lo WK, Tong KL, Li CS, Chan TM, Wong AK, Ho YW, Cheung KO, Kwan TH, Wong KS, Ng FS, Cheng IK: Relationship between adequacy of dialysis and nutritional status, and their impact on patient survival on CAPD in Hong Kong. *Perit Dial Int* 2001; 21: 441-447.
 43. Szeto C-C, Wong T Y-H, Chow K-M, Leung C-B, Law M-C, Wang A Y-M, Lui S-F, Li P K-T. Impact of dialysis adequacy on the mortality and morbidity of anuric Chinese patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 355-360.
 44. Lo WK, Lui SL, Chan TM, Li FK, Lam MF, Tse KC, Tang SC, Choy CB, Lai KN. Minimal and optimal peritoneal KT/V targets: results of an anuric peritoneal dialysis patient's survival analysis. *Kidney Int* 2005; 67: 2032-2038.
 45. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos A, Moran J, Mujais S for the Mexican Nephrology collaborative Study Group. Effects of increased peritoneal clearance on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1307-1320.
 46. Lo W-K, Ho Y-W, Li C-S, Wong K-S, Chan T-M, Yu A W-Y, Ng F S-K, Cheng I K-P. Effect of Kt/V on survival and clinical outcome in CAPD patients in a randomized prospective study. *Kidney Int* 2003; 64: 649-656.
 47. De Fijter CW, Oe LP, Nauta JJ, van der Meulen J, Verbrugh HA, Verhoef J, Donker AJ. Clinical efficacy and morbidity associated with continuous cyclic compared with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* 1994; 120: 264-271.
 48. De Fijter CW, Oe PL, Nauta JJ, van der Meulen J, ter Wee PM, Snoek FJ, Donker AJ. A prospective, randomized study comparing the peritonitis incidence of CAPD and Y-connector (CAPD-Y) with continuous cyclic peritoneal dialysis (CCPD). *Adv Per Dial* 1991; 7: 186-189.
 49. Hall G, Bogan A, Dreis S, Duffy A, Greene S, Kelley K, Lizak H, Nabut J, Schinker V, Schwartz N. New directions in peritoneal dialysis patient training. *Nephrol Nurs J* 2004; 31: 149-154.
 50. Wolfson M, Piraino B, Hamburger RJ, Morton AR, and Icodextrin Study Group. A randomised controlled trial to evaluate the efficacy and safety of icodextrin in peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1055-1065.
 51. Singharetnam W, Holley JL. Acute treatment of constipation may lead to transmural migration of bacteria resulting in gram-negative, polymicrobial, or fungal peritonitis. *Perit Dial Int* 1996; 16: 423-425.
 52. Wang AY, Yu AW, Li PK, Lam PK, Leung CB, Lai KN, Lui SF. Factors predicting outcome of fungal peritonitis in peritoneal dialysis: analysis of a 9-year experience of fungal peritonitis in a single center. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1183-1192.
 53. Williams PF, Moncrieff N, Marriott J. No benefit in using nystatin prophylaxis against fungal peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2000; 20: 352-353.
 54. Lo WK, Chan CY, Cheng SW, Poon JF, Chan DT, Cheng IK. A prospective randomized control study of oral nystatin prophylaxis for Candida peritonitis complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 549-552.
 55. Gupta B, Bernardini J, Piraino B. Peritonitis associated with exit-site and tunnel infections. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 415-419.
 56. Bernardini J, Piraino B, Sorkin M. Analysis of continuous ambulatory peritoneal dialysis-related pseudomonas aeruginosa infections. *Am J Med* 1987; 83: 829-832.
 57. Kern EO, Newman LN, Cacho CP, Schulak JA, Weiss MF. Abdominal catastrophe revisited: the risk and outcome of enteric peritoneal contamination. *Perit Dial Int* 2002; 22: 323-324.
 58. Szeto CC, Chow KM, Wong TY, Leung CB, Li PK. Conservative management of polymicrobial peritonitis complicating peritoneal dialysis-a series of 140 consecutive cases. *Am J Med* 2002; 113: 728-733.
 59. Prasad N, Gupta A. Fungal peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2005; 25: 207-222.
 60. Puig-Kroger A, Muniz-Pello O, Selgas R, Criado G, Bajo MA, Sanchez-Tomero JA, Alvarez V, del Peso G, Sanchez-Mateos P, Holmes C, Faict D, Lopez-Cabrera M, Madrenas J, Corbi AL. Peritoneal dialysis solutions inhibit the differentiation and maturation of human mo-

nocyte-derived dendritic cells: Effect of lactate and glucose-degradation products. *J Leukoc Biol* 2003; 73: 482-492.

61. Lui SL, Lo CY, Choy BY, Chan TM, Lo WK, Cheng IK. Optimal treatment and long-term outcome of tuberculous peritonitis complicating continuous peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 747-751.

62. Lye WC, Wong PL, Leong SO, Lee EJ. Isolation of organisms in CAPD peritonitis: a comparison of two techniques. *Adv Perit Dial* 1994; 10: 166-168.

63. Leung CB, Szeto CC, Chow KM, Kwan BC, Wang AY, Lui SF, Li PK. Cefazolin plus ceftazidime versus imipenem/cilastatin monotherapy for treatment of CAPD peritonitis- a randomized controlled trial. *Perit Dial Int* 2004; 24: 440-446.

64. Schaefer F, Klaus G, Muller-Wiefel DE, Mehls O. Intermittent versus continuous intraperitoneal glycopeptide/ceftazidime treatment in children with peritoneal dialysis-associated peritonitis. The Mid-European Pediatric Peritoneal Dialysis Study Group (MEPPS). *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 136-145.

65. Choi P, Nemati E, Banerjee A, Preston E, Levy J, Brown E. Peritoneal dialysis catheter removal for acute peritonitis: a retrospective analysis of factors associated with catheter removal and prolonged postoperative hospitalization. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 103-111.

66. Flanagan MJ, Freeman RM, Lim VS. Cellular response to peritonitis among peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1985; 6: 420-424.

67. Szeto CC, Wong TY, Chow KM, Leung CB, Wang AY, Lui SF, Li PK. The impact of increasing the daytime dialysis exchange frequency on peritoneal dialysis adequacy and nutritional status of Chinese anuric patients. *Perit Dial Int* 2002; 22:197-203.

68. Mak SK, Wong PN, Lo KY, Tong GM, Fung LH, Wong AK. Randomized prospective study of the effect of increased dialytic dose on nutritional and clinical outcome in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 105-114.

69. Iglesias P, Diez JJ, Fernandez-Reyes MJ, Aguilera A, Burgues S, Martinez-Ara J, Miguel JL, Gomez-Pan A, Selgas R. Recombinant human growth hormone therapy in malnourished dialysis patients: a randomized controlled study *Am J Kidney Dis* 1998; 32:454-463.

70. Kopple JD, Brunori G, Leiserowitz M, Fouque D. Growth hormone induces anabolism in malnourished maintenance hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 952-958.

71. Navarro JF, Mora C, Macia M, Garcia J. Randomized prospective comparison between erythropoietin and androgens in CAPD patients. *Kidney Int* 2002; 61: 1537-44.

72. Wynne K, Giannitsopoulou K, Small CJ, Patterson M, Frost G, Ghatei MA, Brown EA, Bloom SR, Choi P. Subcutaneous ghrelin enhances acute food intake in malnourished patients who receive maintenance peritoneal dialysis: a randomized, placebo controlled study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2111-2118.

73. Tjong HL, van den Berg JW, Wattimena JL, Rietveld T, van Dijk LJ, van der Wiel AM, van Egmond AM, Fieren MW, Swart R. Dialysate as food: combined aminoacid and glucose dialysate improves protein anabolism in renal failure patients on automated peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1486-1493.

74. Dombros NV, Prutis K, Tong M, Anderson GH, Harrison J, Sombolos K, Digenis G, Pettit J, Oreopoulos DG. Six-month overnight intraperitoneal aminoacid infusion in CAPD patients-No effect on nutritional status. *Perit Dial Int* 1990; 10: 79-84.

75. Tranaeus A, for The Bicarbonate/Lactate study group. A long-term study of a bicarbonate/lactate based peritoneal dialysis solution - clinical benefits. *Perit Dial Int* 2000; 20: 516-523.

76. Szeto CC, Wong TY, Chow KM, Leung CB, Wang AY, Lui SF, Li PK. The impact of increasing the daytime dialysis exchange frequency on peritoneal dialysis adequacy and nutritional status of Chinese anuric patients. *Perit Dial Int* 2002; 22: 197-203.

77. Szeto CC, Wong TYH, Chow KM, Leung CB, Li PK. Oral sodium bicarbonate for the treatment of metabolic acidosis in peritoneal dialysis patients: a randomized placebo-control trial. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2119-2126.

78. Chandra M, Clemons GK, McVicar M, Wilkes B, Bluestone PA, Mailloux LU, Mossey RT. Serum erythropoietin levels and hemato-

crit in end-stage renal disease: influence of the mode of dialysis. *Am J Kidney Dis* 1988; 12: 208-213.

79. Korbet SM. Anemia and erythropoietin in hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1993; 40 (supl 20): S111-S119.

80. Eschbach JW. The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 1989; 35: 134-148.

81. Nissenson AR, Korbet S, Faber M, Burkart J, Gentile D, Hamburger R, Mattern W, Schreiber M, Swartz R, Van Stone J. Multicenter trial of erythropoietin in patients on peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1517-1529.

82. Macdougall IC, Matcham J, Gray SJ; NESP 960245/246 Study Group. Correction of anaemia with darbepoetin alfa in patients with chronic kidney disease receiving dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 576-581.

83. Vanrenterghem Y, Barany P, Mann JF, Kerr PG, Wilson J, Baker NF, Gray SJ; European/Australian NESP 970200 Study Group. Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 2167-2175.

84. European Best Practice Guidelines (EBPG) for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. Treatment of renal anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (suppl 2): ii16-ii31.

85. European Best Practice Guidelines (EBPG) for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. Anaemia evaluation. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (suppl 2): ii2-ii5.

86. Muirhead N, Churchill DN, Goldstein M, Nadler SP, Posen G, Wong C, Slaughter D, Laplante P. Comparison of subcutaneous and intravenous recombinant human erythropoietin for anemia in hemodialysis patients with significant comorbid disease. *Am J Nephrol* 1992; 12: 303-310.

87. Schaller R, Sperschneider H, Thielier H, Dutz W, Hans S, Voigt D, Marx M, Engelmann J, Schoter KH, Scigalla P. Differences in intravenous and subcutaneous application of recombinant human erythropoietin: a multicenter trial. *Artif Organs* 1994; 18: 552-558.

88. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, Goldfarb DS, Henderson WG, Kleinman JG, Vaamonde CA. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Erythropoietin in Hemodialysis Patients. *N Engl J Med* 1998; 339: 578-583.

89. De Schoenmakere G, Lameire N, Dhondt A, Van Loo A, Van der Goten J, Duym P, Vanholder R. The haematopoietic effect of recombinant human erythropoietin in haemodialysis is independent of the mode of administration (i.v. or s.c.). *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1770-1775.

90. Taylor JE, Belch JJ, Fleming LW, Mactier RA, Henderson IS, Stewart WK. Erythropoietin response and route of administration. *Clin Nephrol* 1994; 41: 297-302.

91. Vanrenterghem Y, Barany P, Mann JF, Kerr PG, Wilson J, Baker NF, Gray SJ; European/Australian NESP 970200 Study Group. Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 2167-2175.

92. Locatelli F, Canaud B, Giacardy F, Martin-Malo A, Baker N, Wilson J. Treatment of anaemia in dialysis patients with unit dosing of darbepoetin alfa at a reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin (rHuEpo). *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 362-369.

93. Kausz AT, Watkins SL, Hansen C, Godwin DA, Palmer RB, Brandt JD. Intraperitoneal erythropoietin in children on peritoneal dialysis: a study of pharmacokinetics and efficacy. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 651-656.

94. Johnson CA, Wakeen M, Taylor CA 3rd, Zimmerman SW, Burkart J, Bhattacharya A, Kosorok MR. Comparison of intraperitoneal and subcutaneous epoetin alfa in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1999; 19: 578-582.

95. Gershon SK, Luksenburg H, Cote TR, Braun MM. Pure red cell aplasia and recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002; 346: 1584-1586.

96. House AA, Pham B, Pagé DE. Transfusion and recombinant human erythropoietin requirements differ between dialysis modalities. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1763-1769.

97. Snyder JJ, Foley RN, Gilbertson DT, Vonesh EF, Collins AJ. Hemoglobin levels and erythropoietin doses in hemodialysis and peritoneal dialysis patients in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 174-179.
98. Faller B, Slingeneyer A, Waller M, Michel C, Grutzmacher P, Muller HP, Barany P, Grabensee B, Issad B, Schmitt H. Daily subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin (rhEPO) in peritoneal dialysis patients: a European dose-response study. *Clin Nephrol* 1993; 40: 168-175.
99. Barany P, Clyne N, Hylander B, Johansson AC, Simonsen O, Larsson R, Frisenette-Fich C, Svensson B, Helmers C. Subcutaneous epoetin beta in renal anemia: an open multicenter dose titration study of patients on continuous peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1995; 15: 54-60.
100. European Best Practice Guidelines (EBPG) for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. Anaemia evaluation. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (suppl 2): ii2-ii5.
101. Cody J, Daly C, Campbell M, Donaldson C, Grant A, Khan I, Vale L, Wallace S, MacLeod A. Frequency of administration of recombinant human erythropoietin for anaemia of end-stage renal disease in dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 4: CD003895.
102. Grzeszczak W, Sulowicz W, Rutkowski B, de Vecchi AF, Scanziani R, Durand PY, Bajo A, Vargemzeis V; European Collaborative Group. The efficacy and safety of once-weekly and once-fortnightly subcutaneous epoetin beta in peritoneal dialysis patients with chronic renal anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 936-944.
103. Macdougall IC, Gray SJ, Elston O, Breen C, Jenkins B, Browne J, Egrie J. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2392-2395.
104. Macdougall IC, Matcham J, Gray SJ; NESP 960245/246 Study Group. Correction of anaemia with darbepoetin alfa in patients with chronic kidney disease receiving dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 576-581.
105. Jadoul M, Vanrenterghem Y, Foret M, Walker R, Gray SJ. Darbepoetin alfa administered once monthly maintains haemoglobin levels in stable dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 898-903.
106. NKF-K/DOQI Clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease: update 2000. Target hemoglobin/hematocrit. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (suppl 1): S190-S193.
107. European Best Practice Guidelines. Targets for anemia treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (suppl 2): ii6-ii15.
108. Li S, Foley RN, Collins AJ. Anemia, hospitalization, and mortality in patients receiving peritoneal dialysis in the United States. *Kidney Int* 2004; 65: 1864-1869.
109. Volkova N, Arab L. Evidence-based literature review of haemoglobin/hematocrit and all cause mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 24-26.
110. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998; 339: 584-590.
111. Strippoli GF, Manno C, Schena FP, Craig JC. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic renal disease (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1), CD003967.
112. Milman N. Iron absorption measured by whole body counting and the relation to marrow iron stores in chronic uremia. *Clin Nephrol* 1982; 17: 77-81.
113. Vichytil A, Haag-Weber M. Iron status and iron supplementation in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55 (suppl 69): S71-S78.
114. Macdougall IC, Tucker B, Thompson J, Tomson CR, Baker LR, Raine AE. A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney Int* 1996; 50: 1694-1699.
115. Markowitz GS, Kahn GA, Feingold RE, Cocco M, Lynn RI. An evaluation of the effectiveness of oral therapy in hemodialysis patients receiving recombinant human erythropoietin. *Clin Nephrol* 1997; 48: 34-40.
116. Johnson DW, Herzig KA, Gissane R, Campbell SB, Hawley CM, Isbel NM. A prospective crossover trial comparing intermittent intravenous and continuous oral iron supplements in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1879-1884.
117. Kooistra MP, Marx JJM. The absorption of iron is disturbed in recombinant human erythropoietin-treated peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2578-2582.
118. Dittrich E, Putteringer H, Schneider B, Hörl WH, Haag-Weber M, Vichytil A. Is absorption of a high-dose oral iron sufficient in peritoneal dialysis patients? *Perit Dial Int* 2000; 20: 667-673.
119. Patruta SI, Edlinger R, Sundar-Plassmann G, Hörl WH. Neutrophil impairment associated with iron therapy in hemodialysis patients with functional iron deficiency. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 655-663.
120. Deicher R, Ziai F, Cohen G, Müllner M, Hörl WH. High-dose parenteral iron sucrose depresses neutrophil intracellular killing capacity. *Kidney Int* 2003; 64: 728-7336.
121. Drüeke T, Witko-Sarsat V, Massy Z, Descamps-Latscha B, Guerlin AP, Marchais SJ, et al. Iron therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima-media thickness in end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106: 2212-2217.
122. European Best Practice Guidelines. Failure to respond to treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (suppl 2): ii32-ii36.
123. Macdougall I. Hyporesponsiveness to anemia therapy – what are we doing wrong? *Perit Dial Int* 2001; 21 (suppl 3): S225-S230.
124. European Best Practice Guidelines. Failure to respond to treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (suppl 2): ii32-ii36.
125. Navarro JF, Mora C, Macia M, Garcia J. Randomized prospective comparison between erythropoietin and androgens in CAPD patients. *Kidney Int* 2002; 61: 1537-44.
126. Ganesh SK, Hulbert-Shearon T, Port FK, Eagle K, Stack AG. Mortality differences by dialysis modality among incident ESRD patients with and without coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 415-424.
127. Ortega O, Gallar P, Carreno A, Gutierrez M, Rodriguez I, Oliet A, Vigil A, Gimenez E. Peritoneal sodium mass removal in continuous ambulatory peritoneal dialysis and automated peritoneal dialysis: influence on blood pressure control. *Am J Nephrol* 2001; 21: 189-193.
128. A Rodriguez-Carmona, M Perez Fontán, Sodium removal in patients undergoing CAPD and automated peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2002; 22: 705-713.
129. Davies SJ, Woodrow G, Donovan K, Plum J, Williams P, Johansson AC, Bosselmann HP, Heimbürger O, Simonsen O, Davenport A, Traaneus A, Divino Filho JC. Icodextrin improves the fluid status of peritoneal dialysis patients: results of a double-blind randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2338-2344.
130. Konings CJ, Kooman JP, Schonck M, Gladziwa U, Wirtz J, van den Wall Bake AW, Gerlag PG, Hoorntje SJ, Wolters J, van der Sande FM, Leunissen KM. Effect of icodextrin on volume status, blood pressure and echocardiographic parameters: a randomized study. *Kidney Int* 2003; 63: 1556-1563.
131. Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, Malatino LS, Zoccali C. Prognostic value of combined use of biomarkers of inflammation, endothelial dysfunction, and myocardial pathology in patients with ESRD. *Kidney Int* 2005; 67: 2330-2337.
132. Deighan CJ, Caslake MJ, McConnell M, Boulton-Jones JM, Packard CJ. Atherogenic lipoprotein phenotype in end-stage renal failure: origin and extent of small dense low-density lipoprotein formation. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 52-62.
133. Sutherland WH, de Jong SA, Walker RJ. Hypochlorous acid and low serum paraoxonase activity in haemodialysis patients: an in vitro study. *Nephrol Dial Transplantation* 2004; 19: 75-82.
134. Harris KP, Wheeler DC, Chong CC, Atorvastatin in CAPD Study Investigators. Continuous ambulatory peritoneal dialysis A placebo-controlled trial examining atorvastatin in dyslipidemic patients undergoing CAPD. *Kidney Int* 2002; 61: 1469-1474.
135. Amann K, Breitbach M, Ritz E, Mall G. Myocyte/capillary mismatch in the heart of uremic patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1018-1022.
136. Herzog CA. How to manage the renal patient with coronary heart disease: the agony and the ecstasy of opinion-based medicine. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2556-2572.
137. Tepel M, van der Giet M, Stazt M et al. The antioxidant N-acetylcysteine reduces cardiovascular events in patients with end-stage renal failure. A randomized controlled trial. *Circulation* 2003; 107: 992-995.

- 138.** Ivanovski O, Szumilak D, Nguyen-Khoa T, Ruellan N, Phan O, Lacour B, Descamps-Latscha B, Druke TB, Massy ZA. The antioxidant N-acetylcysteine prevents accelerated atherosclerosis in uremic apolipoprotein E knockout mice. *Kidney Int* 2005; 67: 2288-2294.
- 139.** Sanchez C, Lopez-Barea F, Sánchez Cabezudo MJ, Bajo A, Mate A, Martinez E, Selgas R, for the Collaborators of the Multicentre Study Group. Low vs. standard calcium dialysate in peritoneal dialysis: differences in treatment, biochemistry and bone histomorphometry. A randomized multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1587-1593.
- 140.** Weinreich T, Passlick-Deetjen J, Ritz E, collaborators of the peritoneal dialysis multicenter study group. Low dialysate calcium in continuous ambulatory peritoneal dialysis: a randomized controlled multicenter trial. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 452-460.
- 141.** Lindberg JS, Culleton B, Wong G, Borah MF, Clark RV, Shapiro WB, Roger SD, Husserl FE, Klassen PS, Guo MD, Albizem MB, Coburn JW. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 800-807.
- 142.** Perez Fontan MP, Rodriguez-Carmona A, Garcia Falcon T, Moncalian J, Oliver J, Valdes F. Renal transplantation in patients undergoing chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1996; 16: 48-51.
- 143.** Snyder JJ, Kasiske BL, Gilbertson DT, Collins AJ. A comparison of transplant outcomes in peritoneal and hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 1423-1430.
- 144.** Joseph JT, Jindal RM. Influence of dialysis on post-transplant events. *Clin Transplant* 2002; 16: 18-23.
- 145.** Van Biesen W, Vanholder R, Lameire N. Impact of pretransplantation dialysis mode on patient outcome after renal transplantation: the role of peritoneal dialysis revisited. *Perit Dial Int* 1999; 19: 103-106.
- 146.** Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Agodoa LY, Leavey SF, Leichtman A, Young EW, Port FK. Dialysis modality and the risk of allograft thrombosis in adult renal transplant recipients. *Kidney Int* 1999; 55: 1952-1960.
- 147.** Selgas R, Bajo MA, Jiménez C, Sánchez C, Del Peso G, Cacho G, Díaz C, Fernández-Reyes MJ, De Álvaro F. Peritoneal dialysis in liver disorders. *Perit Dial Int* 1996;16 (suppl 1): S215-S219.
- 148.** Trespalacios FC, Taylor AJ, Agodoa LY, Bakris GL, Abbott K. Heart failure as a cause for hospitalization in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1267-1277.
- 149.** Bajo MA, del Peso G, Jiménez V, Aguilera A, Villar A, Jiménez C, Selgas R. Peritoneal dialysis is the therapy of choice for end-stage renal disease patients with hereditary clotting disorders. *Adv Perit Dial* 2000; 16: 170-173.
-

FE DE ERRATAS

En el suplemento anterior de Nefrología Basada en la Evidencia no se incluyó una nota clínica del artículo Wanner C, Krane V, März W y cols. for the German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis. N Engl J Med 2005; 353: 238-248 (Nefrología 2006;26(Supl. 5):12-13).

COMENTARIOS CLÍNICOS AL ESTUDIO 4-D, Fernando de Álvaro Moreno, del Servicio de Nefrología, Hospital La Paz, Madrid

La evidencia de que la presencia de Enfermedad Renal Crónica (ERC) moderada-severa se asocia con un pronóstico cardiovascular adverso ha conducido a la National Kidney Foundation y al American College of Cardiology/American Heart Association task force, a recomendar que los pacientes con ERC moderada o severa deberían ser considerados como un equivalente de riesgo cardiovascular similar al de los pacientes en diálisis y en especial los pacientes con diabetes tienen una incidencia de enfermedad cardiovascular especialmente elevada.

A pesar del conocimiento de esta elevada incidencia de enfermedad vascular, existe una gran escasez de información relativa a la efectividad del tratamiento con hipolipemiantes y concretamente sobre la efectividad del tratamiento con estatinas en los pacientes con ERC avanzada, ya que estos pacientes han sido sistemáticamente excluidos de los estudios clínicos controlados.

Las estatinas han demostrado que mejoran la evolución cardiovascular en los pacientes sin ERC, sin embargo la patogénesis de la arterioesclerosis en los pacientes con enfermedad renal puede presentar características especiales respecto de la población general. Los pacientes con ERC y en especial los pacientes en diálisis presentan factores de riesgo no tradicionales que pueden alterar la respuesta al tratamiento con estatinas en estos pacientes.

El estudio 4-D, es el único estudio controlado para evaluar la eficacia del tratamiento con estatinas en los pacientes con ERC en hemodiálisis. Otros estudios controlados están siendo llevados a cabo en la actualidad en enfermos con ERC avanzada (estudios SHARP y AURORA).

En el estudio 4-D no existieron diferencias entre el objetivo principal entre los 2 grupos. Existió una reduc-

ción del número de eventos coronarios (RR de 0,92, 95% IC 0,77 a 1,10) contrabalanceado por un incremento en la incidencia de accidentes cerebrovasculares (RR de 2,03, 95% IC 1,05 a 3,93).

Las explicaciones sugeridas por los autores para esta ausencia de resultado beneficioso son en gran parte especulativas. Existió durante el estudio una ligera, pero progresiva diferencia en el objetivo principal que favorecía al grupo de tratamiento activo, que podría sugerir que un seguimiento más prolongado hubiera favorecido este grupo. Además en el grupo placebo existió una reducción del colesterol LDL (25% al final del estudio) debido en parte al inicio de tratamiento con estatinas en algunos pacientes. En los pacientes con reducción del colesterol LDL por debajo de 72 mg/dl se redujo o se les retiró el tratamiento con lo que a estos pacientes les retiró el posible beneficio del tratamiento con estatinas independiente de la reducción del colesterol (efecto pleiotrópico). Hay que recordar además, que en los pacientes en hemodiálisis el colesterol puede ser un factor de riesgo paradójico, ya que el descenso de la concentración de colesterol se asocia con un incremento de la mortalidad.

En cualquier caso el estudio 4-D señala indudablemente una ausencia de beneficio del tratamiento de las estatinas en los pacientes en hemodiálisis, señalando que es posible que en estos pacientes existan factores patogénicos de aterosclerosis que difieran de los presentes en pacientes sin ERC o en los pacientes que no siguen tratamiento con diálisis, no modificados por el tratamiento con atorvastatina.

Los resultados del estudio 4-D no pueden ser extrapolados a pacientes con ERC, que no están en tratamiento con hemodiálisis. Los estudios SHARP y AURORA, ofrecerán información del tratamiento hipolipemiente en estos pacientes.