

Eficacia comparativa del inicio temprano frente a tardío del tratamiento de diálisis en la enfermedad renal crónica avanzada

Crews DC, Scialla JJ, Boulware LE, Navaneethan SD, Nally JV, Liu X, et al.; on behalf of the DEcIDE Network Patient Outcomes in End Stage Renal Disease Study Investigators. Comparative effectiveness of early versus conventional timing of dialysis initiation in advanced CKD. *Am J Kidney Dis* 2014;63(5):806-15.

Análisis crítico: **Patricia de Sequera, Marta Albalate**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

NefroPlus 2015;7(1):55-7

■ Escenario clínico

A pesar de la importancia del tema y de los estudios realizados, todavía no existe consenso en cuanto a cuál es el filtrado glomerular (FG) con el que los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) deben iniciar diálisis. Solo disponemos de un estudio controlado y aleatorizado, el IDEAL (Initiating Dialysis Early and Late)¹, que tiene diversas limitaciones². Los estudios observacionales realizados hasta la fecha tampoco son concluyentes.

■ Objetivo

Comparar la eficacia del inicio tardío frente a temprano del tratamiento de diálisis en pacientes con ERC avanzada (ERCA).

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio de cohorte observacional retrospectivo utilizando un modelo teórico llamado modelo estructural marginal (MEM) que reproduce un estudio clínico aleatorizado asignando a los pacientes con ERCA a un inicio temprano o tardío del tratamiento de diálisis.

■ Pacientes

 Utilizan los datos del registro de ERC de la Fundación Clínica de Cleveland entre el 1 de enero de 2005 y el 15 de septiembre de 2009. Recogen 54 351 pacientes con edad superior o igual a los 18 años. Se incluyeron aquellos que tenían al menos dos valores de FG estimado (FGe) entre 20 y 30 ml/min/1,73 m² separados por 180 días en el tiempo y con un diagnóstico de ERC según la clasificación internacional (3502 pacientes). De estos, se seleccionaron los pacientes basándose en los FGe observados antes de iniciar el tratamiento

renal sustitutivo (TRS) y la estimación de su descenso según el modelo. Tras aplicar los criterios de exclusión, quedan 652 pacientes para el análisis. Relacionaron estos datos con los datos del registro americano de diálisis (United States Renal Data System, USRDS) para determinar el inicio del TRS.

■ Variables

Variable principal: muerte por cualquier causa recogida de los registros electrónicos de salud y los datos del USRDS, producida desde el momento en que el FGe descendía de 20 ml/min/1,73 m² hasta el fin del período de estudio (15 de septiembre de 2009).

Covariables:

- Epidemiológicas: edad, sexo, raza, hábito tabáquico, etiología de ERC, comorbilidad, peso.
- Farmacológicas: captadores del fósforo, vitamina D, agentes estimulantes de la eritropoyesis.
- Analíticas: valores medios de los 180 días antes y después de la entrada en diálisis de las siguientes determinaciones: hormona paratiroidea, fósforo, hemoglobina, potasio, urea, bicarbonato y proteinuria.

■ Predictor

El tiempo del inicio de diálisis se determinó utilizando un modelo basado en la extrapolación de las trayectorias de los FGe. Se definió el inicio temprano cuando el FGe interpolado al inicio de diálisis fue ≥ 10 ($y < 20$) ml/min/1,73 m², y tardío con FGe < 10 ml/min/1,73 m², independientemente de si iniciaron o no diálisis. Los pacientes que no cumplían con estos criterios (por ejemplo, FGe calculado < 10 ml/min/1,73 m², pero no inicio de TRS) se consideraron censurados y compatibles con ambas estrategias de iniciación.

■ Estadística

Análisis descriptivo para comparar los datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio de los pacientes con ERCA estratificados, por un lado, según si inician o no tratamiento con diálisis durante el seguimiento y, por el otro, por la estrategia del inicio de diálisis (tardía, precoz o censurada), según el FGe al inicio del tratamiento con diálisis o la pérdida durante el seguimiento.

Intentan determinar el efecto sobre el riesgo de morir de iniciar la diálisis de forma precoz frente a tardía desde la entrada en el estudio. Se aplicó un modelo de Cox para el tiempo entre la entrada en el estudio y la muerte, lo que restringe el análisis a los pacientes asignados al inicio temprano o tardío. Para evitar sesgos de este modelo aplican otros modelos complejos. Finalmente, estudian la mortalidad a través de un análisis de supervivencia por una regresión logística ponderada agrupada.

■ RESULTADOS

De los 652 pacientes incluidos en el estudio (mediana de seguimiento 4,3 [3,3-4,6] años), la mayoría (n = 465 [71,3 %]) no inician tratamiento con diálisis y muchos fallecen sin recibir tratamiento dialítico. No encuentran diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre el inicio precoz (n = 146) y tardío (n = 80) de diálisis (riesgo relativo [RR] 0,85 [0,65-1,11]). De los 187 (28,7 %) pacientes que murieron, a 49 (33,6 %) se les predijo un inicio temprano, a 18 (22,5 %) un inicio tardío, y 120 (28,2 %) permanecieron censurados durante el seguimiento, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre el inicio temprano y tardío de diálisis.

En el modelo de riesgos proporcionales de Cox tras ajustar por distintas variables, se encontró una desventaja para la estrategia de inicio temprano que no fue estadísticamente significativa (RR para todas las causas de muerte: 1,59 [0,89-2,89]). En el modelo de probabilidad inversa ponderada, se demostró una ventaja moderada para la estrategia de inicio temprano que tampoco fue estadísticamente significativa (*hazard ratio*: 0,85 [0,65-1,11]).

Sin embargo, a partir de los 18 meses los resultados entre la mortalidad estimada y la encontrada fueron superponibles (RR de muerte por cualquier causa inicio temprano frente a tardío de 1,6 y 1,59, respectivamente).

El inicio del tratamiento con diálisis fue determinado utilizando un modelo basado en la extrapolación de las trayectorias de los FGe en el tiempo. El modelo predijo que 80 pacientes iniciarían diálisis tardía, 146 precoz y que 426 serían censurados. Se encontraron diferencias en las características de estos grupos: el grupo de inicio tardío era más joven, tenía menos proporción de varones y blancos, un mayor porcentaje de pacientes diabéticos o con nefropatía diabética y unos parámetros de laboratorio con más alteraciones que los otros dos grupos.

Hubo una gran disparidad entre la estrategia de inicio predicha por el modelo y la observada. En 119 pacientes ambas coincidieron. De los 60 pacientes en los que estos (inicio predicho y observado) no concordaron, la mayoría (n = 54) fueron iniciadores tardíos en los que el modelo predijo de forma errónea un inicio precoz.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El inicio tardío de diálisis no disminuye la mortalidad en los pacientes con ERCA.

■ COMENTARIOS DE LAS REVISORAS

El estudio presentado tiene como objetivo analizar la mortalidad en relación con el FGe con el que los pacientes inician diálisis con un método de estudio novedoso que se supone evita los sesgos que tienen los estudios observacionales.

Es un tema de gran interés por el impacto que tiene el momento en que se inicia la diálisis sobre el coste económico, sanitario, social y personal. Para conocer la asociación causal entre el FGe con el que se inicia la diálisis y la evolución del paciente, lo mejor es realizar un ensayo clínico controlado, que constituye el estudio de mayor calidad para evaluar relaciones causales

con distintos tratamientos. Sin embargo, la realización de este tipo de estudios en un tema como es el inicio de la diálisis es muy compleja. Así, se realizó el estudio IDEAL, cuyas limitaciones principales se deben a diferentes factores de confusión que afectaron a la población estudiada. En este estudio, la diálisis precoz no mostró mejorar la supervivencia de los pacientes en diálisis salvo en aquellos con complicaciones derivadas de la ERC. Otros estudios observacionales, aunque no todos, sugieren una mayor mortalidad asociada al inicio precoz del tratamiento con diálisis.

La originalidad de este estudio es que utiliza datos del período anterior al inicio de diálisis y un método estadístico nuevo para evitar los sesgos potenciales de los estudios observacionales. El presente trabajo utiliza un MEM³, que es un tipo de modelo teórico definido en términos de resultados potenciales (contrafactuales). Se denominan estructurales porque estudian causalidad y no simplemente asociación, y el término contrafactual se refiere a todo evento que no ha ocurrido, pero que pudiera haberlo hecho. Este tipo de MEM es muy útil en presencia de tratamientos y variables de confusión dependientes del tiempo, es decir, cuando la variable dependiente del tiempo se asocia al evento de interés, pero también se relaciona con el tratamiento que se está evaluando, como es el caso del FGe y el inicio de diálisis.

En este trabajo el MEM es estimado mediante el método *inverse probability of treatment weighting* («ponderando por el inverso de la probabilidad de tratamiento»), que se calcula mediante la probabilidad de que un individuo reciba el tratamiento actual (o no lo reciba) condicionada a la historia de covariables observadas. Permite estimar la supervivencia a un nivel determinado de función renal, y también incluir en el análisis a los pacientes que mueren antes de comenzar el tratamiento con diálisis.

Sin dudar de la eficacia de este método de trabajo y la idoneidad de su utilización en este estudio, su interpretación ha resultado complicada para los revisores. El método utilizado es complejo y la lectura y comprensión del artículo ha resultado difícil. Una de las limitaciones principales del estudio es el número de pacientes: aunque el registro incluía muchos con datos del FGe (n = 3502), solo unos pocos presentaban un FGe predecible y cumplían los criterios de inclusión (n = 652). Al ser un modelo de predicción de deterioro, también puede estar sujeto a sesgos, ya que puede haber cambios en el deterioro de la función renal, como parece indicar la discrepancia entre lo predicho y los pacientes realmente incluidos.

■ CONCLUSIONES DE LAS REVISORAS

A excepción de la originalidad del método o modelo utilizado en el estudio, a criterio de los revisores, este trabajo no aporta resultados diferentes a los mostrados hasta la fecha por el IDEAL y la mayoría de los estudios observacionales, en los que no se encuentran diferencias en la mortalidad en relación con el FGe con el que los pacientes inician diálisis. Además, a la vista de los resultados, existe importante disparidad entre lo predicho en el modelo y la realidad, lo que hace que estos modestos revisores equiparen la calidad de un estudio real con un método matemático.

En nuestra opinión, dicho método es complejo y complicado de entender, lo que hace difíciles tanto la lectura como la interpretación del resultado, convirtiendo esto último en un acto de fe hacia lo que los autores afirman más que en la comprensión real de los resultados y métodos aplicados.

Finalmente, creemos que otra limitación que tiene este estudio, al igual que la mayoría de los realizados en relación con el inicio de diálisis, es que utiliza el FGe en lugar del FG medido en orina de 24 horas, que nos parece sería la forma más adecuada de abordar el problema en pacientes con ERCA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB, et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2010;363:609-19.
2. Pérez Fontán M, Rodríguez-Carmona A, García Falcón T. ¿Cuándo iniciar diálisis peritoneal y hemodiálisis? *Nefrología Sup Ext* 2011;2:12-9.
3. Muriel A, Hernández D, Abraira V. Modelos estructurales marginales: una herramienta útil que proporciona evidencia a los estudios observacionales. *Nefrología Sup Ext* 2011;2:7-13.