

¿Puede la publicación de un ensayo clínico modificar las pautas de actuación clínica con relación al inicio del tratamiento renal sustitutivo?

Dansie KB, Davies CE, Morton RL, Hawley CM, Johnson DW, Craig JC, et al. The IDEAL trial in Australia and New Zealand: clinical and economic impact. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;37:168-74.


Análisis crítico: J. Emilio Sánchez-Álvarez, Anna Gallardo Pérez, Cristina Sango Merino, Carlos Ruiz Zorrilla, Ana María Suárez Laurés, Ana García Santiago, Miguel de la Torre-Fernández, Carmen Merino Bueno

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Cabueñes. Gijón

NefroPlus 2022;14(1):55-58

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.


■ Tipo de diseño y seguimiento

 Análisis de los datos de registro.


■ Enmascaramiento

 Ninguno.

■ Ámbito

 Australia y Nueva Zelanda.

■ Pacientes

 Para el presente estudio se analizaron los datos de todos los pacientes adultos (18 años o más) nuevos en diálisis entre julio de 2000 y junio de 2018 en Australia y Nueva Zelanda. La información se extrajo del Registro de Diálisis y Trasplante de Australia y Nueva Zelanda (ANZDATA). Se excluyó a aquellos pacientes que hubieran sido referidos tardíamente al nefrólogo (menos de 3 meses antes del inicio de la diálisis), con un trasplante renal previo o con ausencia

del dato del filtrado glomerular estimado (FGe) o la forma de calcularlo.


■ Intervención

El presente artículo no realiza ninguna intervención concreta, sino que analiza la repercusión de la publicación del estudio IDEAL (inicio precoz frente a inicio tardío de diálisis) en el año 2010¹ en la práctica clínica en el ámbito geográfico de su realización.

■ Variables de resultado

La variable principal analizada fue el FGe con el cual se inició diálisis, comparando el periodo anterior a la publicación del estudio IDEAL (años 2000-2010) con lo que ocurrió en los años posteriores a su difusión (2010-2018). Además, se analizó el impacto económico que esta decisión tuvo.

■ Tamaño muestral

 Dado el largo periodo de inclusión de pacientes (18 años), se incluyó en el análisis de resultados un gran volumen de pacientes (38.980).

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis de la evolución del FGe en el momento de iniciar la diálisis

Entre los años 2000 y 2010 se experimentó un progresivo aumento del FGe desde 7 ml/min/1,73 m² (intervalo de confianza [IC] de 6,89-7,11) hasta los 9,07 ml/min/1,73 m² (IC de 8,97-9,17), lo que supone un incremento anual de 0,21 ml/min/1,73 m² (IC de 0,19-0,23). Por el contrario, desde la publicación del estudio IDEAL y, en concreto, entre los años 2010 y 2018 se produjo una estabilización del valor de FGe al inicio del tratamiento renal sustitutivo, pero no se constató ninguna tendencia consolidada y con un cambio medio de -0,56 ml/min/1,73 m² (IC entre -0,70 y -0,41). También se pudo observar cómo aquellos pacientes diabéticos tenían un FGe más alto cuando empezaron diálisis en el primer periodo analizado, pero prácticamente se igualó al de los pacientes no diabéticos en el segundo tramo temporal estudiado.

Análisis de costes sanitarios

Para este propósito se realizó un análisis de retorno de la inversión (ROI, *return on investment*) para calcular el retorno de la inversión. La conclusión obtenida es que doblar la curva de ascenso de la cifra de FGe al inicio del tratamiento renal sustituti-

vo ha supuesto un ahorro de casi 400 millones de dólares australianos en el periodo entre 2010 y 2018 comparado con la década anterior.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que la publicación del estudio IDEAL tuvo un impacto importante sobre la práctica clínica en Australia y Nueva Zelanda. El análisis de los datos del FGe de los pacientes que iniciaron diálisis tras la publicación del ensayo indica un cambio en la tendencia previa de aumento progresivo del FGe. Este cambio táctico provocó un beneficio sustancial tanto para los pacientes, al evitar diálisis innecesarias, como para los sistemas sanitarios por el importante ahorro de costes. Los autores sostienen, además, que los ensayos pragmáticos, que abordan cuestiones clínicas importantes que pueden implementarse precozmente, pueden influir eficazmente en cambios de actitud o de prescripción. Sería muy interesante que las políticas sanitarias se apoyaran en este tipo de estudios para diseñar sus estrategias futuras.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Alrededor del año 2000, varias publicaciones (estudios de cohortes y de casos y controles) sugirieron que comenzar el tratamiento renal sustitutivo de forma precoz (es decir, con un FGe entre 10 y 14 ml/min/1,73 m²) conducía a una mejora de la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes²⁻⁴. Por el contrario, otros análisis de datos no avalaban esta tendencia^{5,6}. Sin embargo, la repercusión que los primeros estudios tuvieron fue tan importante que las guías de práctica clínica realizaron modificaciones en cuanto a sus recomendaciones. Así, en 2006, las guías de la National Kidney Foundation^{7,8} actualizaron su recomendación previa de iniciar tratamiento renal sustitutivo con un FGe de 10,5 ml/min hasta los 15 ml/min, considerando de forma global los beneficios, riesgos y desventajas; incluso se sugería que se debería iniciar diálisis en caso de un FGe por encima de 15 ml/min cuando los pacientes tuvieran síntomas o signos de uremia. Recomendaciones similares hizo la Canadian Society of Nephrology⁹ (se debía iniciar diálisis con un FGe de 12 ml/min, aunque se podría demorar si no había datos de uremia o desnutrición). En el caso de las guías Caring for Australasians with Renal Impairment (CARI), la recomendación era más conservadora, instando a empezar diálisis con un FGe de 10 ml/min en el caso de pacientes con datos de uremia o desnutrición, o menor en caso de pacientes sin esos problemas¹⁰. En todos los casos, las guías promovían un inicio temprano en poblaciones más vulnerables, como los pacientes diabéticos.

No cabe duda de que los estudios publicados hasta entonces y las recomendaciones de las guías influyeron en la actuación de nefrólogos de todo el mundo, que de forma progresiva fueron aumentando el FGe al cual recomendaban iniciar diálisis a sus pacientes. De esta manera y según los datos del registro norteamericano de enfermos renales (U.S. Renal Data System), la proporción de pacientes que iniciaron diálisis por encima de 10 ml/min se incrementó desde el 19% en 1996 hasta el 45% en 2005¹¹. Estos cambios en el modelo de acceso a la terapia de diálisis tienen unas implicaciones enormes, en términos de infraestructuras y costes sanitarios para los sistemas de salud.

En el año 2010 se publicaron en el *New England Journal of Medicine* los resultados del estudio IDEAL¹. Se trataba de un ensayo clínico aleatorizado, realizado en Australia y Nueva Zelanda entre los años 2000 y 2008, que incluía a 828 pacientes adultos (media de edad: 60 años, 43% diabéticos) que iniciaron diálisis (56%, diálisis peritoneal, y el resto, hemodiálisis). El objetivo principal de este estudio fue analizar si empezar diálisis con un FGe entre 10 y 14 ml/min/1,73 m² reducía la mortalidad por cualquier causa cuando se comparaba con aquellos pacientes que empezaban con cifras menores (5-7 ml/min/1,73 m²). El periodo de seguimiento medio fue de 3,59 años. Este estudio reveló que iniciar diálisis de forma precoz no aportaba beneficios en términos de supervivencia ni otras variables clínicas en ninguno de los grupos de pacientes analizados. Además, el inicio temprano de la diálisis conducía a un aumento medio de 6 meses en el tiempo que cada paciente iba a estar en diálisis con un coste aproximado de 18.715 dólares australianos.

Este es el escenario sobre el cual se proyecta el estudio que estamos desmenuzando en esta revisión. Los autores tratan de comprobar el impacto que la publicación del estudio IDEAL ha tenido en la forma de proceder de los nefrólogos australianos y neozelandeses a la hora de recomendar el inicio de diálisis a los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada en esa zona del planeta. Como no podía ser de otra manera, la publicación de un ensayo clínico bien diseñado y que por primera vez aborda este tema ha influido de forma clara en el momento de prescribir diálisis. Entre los años 2000 y 2010 se produjo un continuado aumento del FGe al que se inició terapia con diálisis, con un incremento medio de 0,21 ml/min anual. A partir de 2010 y hasta la finalización del análisis (2018), se estabilizó el FGe al inicio de la diálisis, pero no se definió una tendencia clara en su modificación. En el caso de los pacientes diabéticos, en la primera década estudiada, el inicio de tratamiento renal sustitutivo ocurría, de media, 0,94 ml/min/1,73 m² por encima del de los pacientes no diabéticos. En este caso, hubo una modificación de la tendencia a aumentar el FGe, con un descenso en el segundo periodo analizado de -0,42 ml/min/1,73 m², hasta alcanzar un valor similar al de los pacientes no diabéticos.

En el estudio que estamos comentando, solo llama la atención que, en el segundo periodo de análisis (8 años) y con las evidencias del estudio IDEAL, solo se haya rebajado el FGe al inicio de la diálisis en medio ml/min. Cabría esperar que la decisión de empezar la diálisis, con las evidencias del ensayo clínico, tuvieran algo más de repercusión. Alguna explicación que podría darse es el importante volumen de pacientes diabéticos que inician diálisis, las recomendaciones previas de las guías de iniciar a FGe mayores o que el estudio IDEAL tiene varias limitaciones importantes, como que la diferencia en el FGe de las dos cohortes solo fue de 2,2 ml/min (por varias violaciones del protocolo) o la baja potencia estadística. De todos modos, es esperable que, en los años siguientes, el valor del FGe al que se inicia la diálisis descienda.

Una revisión sistemática de la literatura, posterior a la publicación del estudio IDEAL, que incluyó 11 estudios con un total de 581.445 pacientes con diabetes en los que se realizó una comparación entre inicio temprano y tardío de la diálisis, encontró resultados contradictorios en cuanto al beneficio del inicio temprano o tardío de la diálisis en pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica (ERC) avanzada, en términos de supervivencia¹². La recomendación final de esta revisión fue que la diálisis debe iniciarse con los mismos criterios en todos los pacientes, independientemente de la presencia o no de diabetes.

El estudio analiza los datos del registro ANZDATA. Se trata de uno de los registros a nivel mundial más consolidados y completos, que recoge información sobre el tratamiento renal sustitutivo en Australia y Nueva Zelanda; cada año publica un amplio informe que incluye el análisis de múltiples variables.

En relación con el análisis de costes, se utilizó un análisis ROI; se trata de un indicador que nos permite evaluar la rentabilidad de una inversión según el capital destinado y el beneficio obtenido. El análisis ROI del estudio IDEAL tiene algunas limitaciones; especialmente, que el aumento progresivo del FGe al inicio de la diálisis no podía ser indefinido y en algún momento se debería llegar a una fase de meseta. De todas maneras, la extrapolación de los datos del estudio IDEAL a toda la cohorte de pacientes nuevos en diálisis a lo largo de la segunda parte del estudio sugiere un gran beneficio económico, incluso si la diferencia clínica fuera menor a la descrita.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

En resumen, la publicación del estudio IDEAL condujo a una modificación en cuanto al momento de iniciar diálisis en relación con el FGe y se cortó la tendencia a un progresivo incremento en la década previa a la publicación del ensayo clínico. Estas modificaciones supusieron, además, un importante impacto económico para los sistemas sanitarios de Australia y Nueva Zelanda, con un destacado ahorro. Finalmente, nos debe quedar la idea de que ensayos clínicos como el IDEAL pueden modificar la práctica clínica en nuestro entorno.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Enfermedad renal crónica avanzada

Tema: Enfermedad renal crónica

Tipo de artículo: Observacional retrospectivo

Palabras clave: Enfermedad renal crónica. Tratamiento renal sustitutivo. Análisis de costes

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Moderado

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses para el presente trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB, et al.; IDEAL Study. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med*. 2010;363:609-19.
2. Tattersall J, Greenwood R, Farrington K. Urea kinetics and when to commence dialysis. *Am J Nephrol*. 1995;15:283-9.
3. Kim SG, Kim NH. The effect of residual renal function at the initiation of dialysis on patient survival. *Korean J Intern Med*. 2009;24:55-62.
4. Liu H, Peng Y, Liu F, et al. Renal function and serum albumin at the start of dialysis in 514 Chinese ESRD in-patients. *Ren Fail*. 2008;30:685-90.
5. Kazmi WH, Gilbertson DT, Obrador GT, Guo H, Pereira BJ, Collins AJ, et al. Effect of comorbidity on the increased mortality associated with early initiation of dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:887-96.
6. Lassalle M, Labeeuw M, Frimat L, Villar E, Joyeux V, Couchoud C, et al. Age and comorbidity may explain the paradoxical association of an early dialysis start with poor survival. *Kidney Int*. 2010;77:700-7.

7. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:Suppl 1:S2-S90.
8. Clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:Suppl 1:S98-S129.
9. Churchill DN, Blake PG, Jindal KK, Toffelmire EB, Goldstein MB. Clinical practice guidelines for initiation of dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:Suppl 13:S289-S291.
10. Kelly J, Stanley M, Harris D. The CARl guidelines: acceptance into dialysis guidelines. *Nephrology (Carlton).* 2005;10:Suppl 4:S46-S60.
11. Rosansky SJ, Clark WF, Eggers P, Glasscock RJ. Initiation of dialysis at higher GFRs: is the apparent rising tide of early dialysis harmful or helpful? *Kidney Int.* 2009;76:257-61.
12. Nacak H, Bolignano D, Van Diepen M, Dekker F, Van Biesen W. Timing of start of dialysis in diabetes mellitus patients: a systematic literature review. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31:306-16.