

¿El inicio precoz de la diálisis mejora la supervivencia de los pacientes con insuficiencia renal crónica?

Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB, et al, for the IDEAL Study. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2010;363:609-19.

Análisis crítico: **Carlos Cadenillas, Florencio García Martín**

Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2010.Nov.10708

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y controlado, con una mediana de seguimiento de 306 años, realizado entre julio 2000 y noviembre de 2009.

■ Ética y registro

Protocolo aprobado por los comités éticos locales de cada centro participante. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito en todos los pacientes.

■ Asignación

- Aleatoria, con asignación centralizada basada en ordenador con distribución aleatoria por bloques permutados, estratificada por centro, por modalidad de diálisis (peritoneal o hemodiálisis) y la presencia de diabetes mellitus. Tras la aleatorización, el método y el régimen de diálisis podían ser modificados según la elección del paciente y la prescripción del médico responsable.

■ Enmascaramiento

- Estudio no enmascarado para los investigadores ni para los participantes, aunque sí para los investigadores que realizaron el análisis estadístico.

■ Ámbito

- Realizado en 32 centros de diálisis de Australia y Nueva Zelanda.

■ Pacientes

- Pacientes adultos (>18 años) con insuficiencia renal crónica (IRC) progresiva con un filtrado glomerular estimado (FGe) entre 10 y 15 ml/min/1,73 m² de superficie corporal (Cockcroft-Gault). Se excluyeron pacientes con FGe inferior a 10 ml/min/1,73 m², con antecedentes de cáncer con una evolución menor de 2 años (en el caso de colon, mama y melanoma superior a 5 años), los que tenían previsto un trasplante renal de donante vivo en los próximos 12 meses y aquellos que no firmaron el consentimiento informado.

■ Intervenciones

- Aleatorizados para iniciar diálisis cuando el FGe estaba comprendido entre 10 y 14 ml/min (inicio precoz) o continuar con tratamiento conservador y comen-

zar el tratamiento renal sustitutivo (TRS) cuando el FGe estaba comprendido entre 5 y 7 ml/min (inicio tardío). El protocolo de estudio permitía que los pacientes asignados a inicio tardío pudieran comenzar TRS con FGe >7 ml/min a criterio de su médico.

■ Variables de resultado

Principal: mortalidad por cualquier causa, después de haber iniciado diálisis.

Secundarias: eventos cardiovasculares, infecciosos y complicaciones de la diálisis.

■ Tamaño de la muestra

- Estimado en 800 pacientes (400 por grupo) para detectar diferencias superiores a un 10% en riesgo absoluto de muerte entre los grupos, asumiendo una mortalidad en el grupo de inicio tardío del 36,5% en 3 años de seguimiento, de acuerdo con los datos del registro de Australia y Nueva Zelanda entre 1988 y 1998, con una potencia estadística del 80% y un error de tipo 1 (alfa) bilateral de 0,05.

■ Estadística

Análisis por intención de tratar. Todos los pacientes fueron seguidos hasta la muerte o el fin del estudio, se censuraron los sometidos a trasplante (152) y los perdidos para el seguimiento (12). Las variables continuas se compararon con la prueba de la t de Student o el test de Mann-Whitney, y las cualitativas con la χ^2 . El análisis de mortalidad se realizó por el método de Kaplan-Meier. La asociación entre la variable principal y covariables y las variables dependientes se analizó mediante el modelo de regresión múltiple de Cox.

■ Promoción y conflicto de intereses

Financiado por cuatro becas de instituciones públicas locales, por la Sociedad de Nefrología de Australia y Nueva Zelanda, por la Sociedad Internacional de Diálisis Peritoneal y con ayudas de tres laboratorios farmacéuticos (Baxter Healthcare, Amgen y Janssen-Cilag). Tres autores de la publicación reconocen haber recibido honorarios como consultores o ponentes de conferencias por parte de varias compañías farmacéuticas.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Se incluyeron en el estudio 828 pacientes, 404 en el grupo de inicio precoz de diálisis y 424 en el grupo de inicio tardío. Un total de 59 pacientes aleatorizados no iniciaron diálisis (21 en el grupo precoz y 38 en el tardío) por no alcanzar el FGe (14) o por fallecimiento (32) no debido a uremia.

En el grupo de inicio precoz de diálisis se incluyeron 383 pacientes, de ellos 270 no finalizaron el estudio (152 muertes, 78 sometidos a trasplante, 33 retiraron el consentimiento, uno se perdió para el seguimiento, cinco fueron transferidos a hospitales no participantes y uno emigró). En el grupo de inicio tardío 386 pacientes fueron incluidos, y no completaron el estudio 258 (153 muertes, 74 sometidos a trasplante, 20 retiraron el consentimiento, uno se perdió para su seguimiento, uno emigró y tres fueron transferidos a hospitales no participantes).

No hubo diferencias en las características basales de los grupos en cuanto a edad, sexo, raza, etiología de IRC, comorbilidades, tratamiento farmacológico, tipo de diálisis, peso, tensión arterial y parámetros analíticos nutricionales.

El tiempo entre la aleatorización y el inicio de la diálisis fue significativamente mayor en el grupo de inicio tardío, 7,4 meses, comparado con los 1,8 meses del grupo de inicio precoz. La diferencia en el aclaramiento de creatinina en el momento de iniciar la diálisis entre los grupos fue de 2,2 ml/min según el método de Cockcroft-Gault y de 1,8 ml/min calculado por el MDRD, y fue significativamente menor en el grupo de inicio tardío (tabla 1).

Tabla 1. Análisis de los grupos

	Inicio precoz (n = 404)	Inicio tardío (n = 424)	p
Método de diálisis (%)			
- Diálisis peritoneal	57,7	54,9	NS
- Hemodiálisis	43,2	45,1	NS
Seguimiento previo nefrología (meses)	32,5	29,4	NS
Tiempo aleatorización-diálisis (meses)	1,8	7,4	<0,001
FGe al inicio de la diálisis (ml/min)			
- Cockcroft-Gault	12	9,8	<0,001
- MDRD	9	7,2	<0,001

En 399 pacientes se produjeron violaciones del protocolo. En el grupo de inicio precoz, 75 (18%) pacientes aleatorizados iniciaron diálisis con un FGe >10 ml/min. En el grupo aleatorizado para inicio tardío, 322 pacientes (75,9%) comenzaron el tratamiento sustitutivo con FGe >7 ml/min (tabla 2).

Tabla 2. Violaciones del protocolo

	Inicio precoz FGe <10 ml/min (n = 75)	Inicio tardío FGe >7 ml/min (n = 322)
Uremia	5	234
Criterio médico	10	25
Sobrecarga de volumen	1	28
Retraso en el acceso vascular	21	1
Rechazo del paciente	13	3
No disponibilidad de recursos	6	6
Retraso en el seguimiento	6	-
Descenso brusco en el FGe	6	6
Malnutrición	-	5
Hiperpotasemia	-	4
Astenia y fatiga	-	3
Brusca mejoría del FGe	-	2
Otras razones	7	11

Mortalidad global: no hubo diferencias significativas entre los grupos (152 pacientes en el grupo de inicio precoz y 155 pacientes en el tardío). Tampoco en la causa de muerte entre los grupos.

El momento de inicio de la diálisis tampoco tuvo influencia en las complicaciones cardiovasculares o infecciosas de los pacientes, ni en las relacionadas con el TRS (tabla 3).

Tabla 3. Complicaciones cardiovasculares e infecciosas

Variable principal	Inicio precoz (n = 404)	Inicio tardío (n = 424)
Mortalidad de cualquier causa	152/404 (37,6%)	155/424 (36,6%)
HR (IC 95%)	1,04 (0,83-1,30)	
Variables secundarias	Inicio precoz (n = 404)	Inicio tardío (n = 424)
Eventos cardiovasculares	139/404 (34,4%)	127/424 (30%)
HR (IC 95%)	1,23 (0,97-1,56)	
Complicaciones infecciosas	148/404 (36,6%)	174/424 (41%)
HR (IC 95%)	0,87 (0,70-1,08)	
Complicaciones de diálisis (sobrecarga)	146/404 (36,1%)	175/424 (41,3%)
HR (IC 95%)	0,88 (0,71-1,1)	
Muerte por retirada de tratamiento	24/404 (5,9%)	22/424 (5,2%)
HR (IC 95%)	1,17(0,66-2,08)	

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El inicio precoz de la diálisis en pacientes con IRC progresiva no influye en la tasa de mortalidad de cualquier causa, ni en las complicaciones cardiovasculares, infecciosas o complicaciones relacionadas con la diálisis. Los resultados demuestran que la diálisis puede retrasarse en algunos pacientes hasta FGe <7 ml/min, o hasta la aparición de síntomas que tradicionalmente se han considerado como indicadores de inicio de diálisis, con un estrecho control y adecuado manejo clínico de la IRC en estadio 5.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El estudio IDEAL es un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado, en el cual los grupos son basalmente similares y con una mediana de seguimiento >3,5 años. Los resultados muestran que el inicio precoz de la diálisis no mejora la supervivencia ni disminuye la tasa de complicaciones.

La importancia de este estudio es que el inicio de la diálisis se basó tanto en la tasa de FGe como en la presencia de síntomas relacionados con la IRC, aspecto muy importante a la hora de valorar los resultados. De hecho, un 76% de los pacientes aleatorizados al grupo de inicio tardío comenzaron la diálisis antes de lo previsto por la aparición de síntomas, y como resultado el aclaramiento fue de 9,8 ml/min, cuando el previsto era entre 5 y 7 ml/min. Expresado de otra manera, solamente en 66 pacientes se inició la diálisis con aclaramiento de creatinina entre 5 y 7 ml/min. Podríamos decir que la comparación final se establece entre el grupo de inicio precoz y otro grupo que, mayoritariamente, estaba constituido por pacientes que iniciaron la diálisis por síntomas, ya que la diferencia de FGe entre ambos era de 2,2 ml/min. A pesar de ello, esta diferencia de FGe permitió retrasar el inicio de la diálisis alrededor de 6 meses en pacientes asintomáticos, tiempo en el que se puede planificar el acceso vascular.

Tradicionalmente los indicadores del inicio de diálisis se basaban en la presencia de síntomas y signos de uremia, junto con la combinación de parámetros analíticos¹. Con posterioridad, se sugirió que el inicio temprano de la diálisis podría mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes^{2,3}. Como resultado de esta tendencia, en 1996 en EE.UU. un

19% de los pacientes iniciaron diálisis con un FGe <10 ml/min, y en el año 2005 esta proporción había aumentado hasta el 45%. Por el contrario, estudios observacionales más recientes sugieren que los pacientes que inician diálisis con aclaramientos más bajos tienen una mayor supervivencia^{4,5}. Un aspecto importante es el valor que tiene la creatinina sérica o el cálculo del FGe por el MDRD o por la ecuación de Cockcroft-Gault en situaciones de IRC avanzada a la hora de valorar el inicio del tratamiento. Los resultados del estudio IDEAL son difícilmente comparables con otros trabajos en los que solamente se considera el FGe como criterio de inicio de diálisis. En nuestra opinión, una importante conclusión de este estudio es que retrasar el inicio de la diálisis hasta la aparición de síntomas no pone en peligro la supervivencia del paciente. El tratamiento con diálisis debe iniciarse según criterios clínicos antes que por datos analíticos, y en este sentido, es importante el estricto seguimiento de los pacientes con IRC avanzada por parte del nefrólogo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hakim RM, Lazarus JM. Initiation of dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:1319-28.
2. Tattersall J, Greenwood R, Farrington K. Urea kinetics and when to commence dialysis. *Am J Nephrol* 1995;15:283-9.
3. 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.
4. Stel VS, Dekker FW, Ansell D, et al. Residual renal function at the start of dialysis and clinical outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3175-82.
5. Traynor JP, Simpson K, Geddes CC, et al. Early initiation of dialysis fails to prolong survival in patients with end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2125-32.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Las conclusiones de los revisores son coincidentes con las de los investigadores.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Diálisis.

Subtema: Inicio de tratamiento sustitutivo.

Tipo de artículo: Pronóstico.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica. Diálisis. Mortalidad.

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte.

Sistema GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>)