

## ¿Cuándo iniciar diálisis peritoneal y hemodiálisis?

M. Pérez Fontán, A. Rodríguez-Carmona, T. García Falcón

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de A Coruña

Nefrología Sup Ext 2011;2(5):12-9

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Jul.11067

### RESUMEN

Las últimas décadas han contemplado un aumento progresivo en los niveles de filtrado glomerular (FG) en el momento del inicio de diálisis. Las causas del fenómeno son complejas, pero la aplicación de razonamientos inductivos, extrapolando ventajas de estrategias relacionadas (remisión precoz, inicio programado de diálisis), ha podido desempeñar un papel significativo. Sin embargo, importantes estudios de registro muestran, de manera incontestable, que los pacientes que inician diálisis con niveles más elevados de FG presentan una supervivencia inferior a los que lo hacen de manera más tardía. Por desgracia, el diseño de estos estudios posee múltiples sesgos, que no permiten aclarar si el inicio precoz acarrea riesgos para el paciente renal o si las observaciones son consecuencia de meros ajustes metodológicos. El ensayo aleatorizado IDEAL ha intentado aclarar esta controversia, pero sufre también limitaciones, incluyendo frecuentes violaciones de protocolo y una potencia estadística insuficiente, agravada por presentar resultados negativos, ya que no se observa efecto clínico aparente en iniciar diálisis en diferentes estratos de FG, siempre que se mantenga la prioridad de la indicación clínica. A pesar de ello, los resultados del ensayo apoyan la posición de quienes consideran apropiado demorar el inicio de diálisis hasta niveles bajos de FG, en ausencia de síntomas o complicaciones, y siempre que el paciente sea objeto de seguimiento nefrológico estrecho y esté preparado para un inicio inmediato de diálisis, si las circunstancias lo requieren.

**Palabras clave:** Diálisis. Inicio precoz. GFR. Filtrado glomerular. Supervivencia. IDEAL.

### *When should peritoneal dialysis and haemodialysis be started?*

#### ABSTRACT

*The last decades have contemplated a progressive increase in the levels of glomerular filtration rate (GFR) at which renal patients start dialysis. The reasons for this phenomenon are complex, but the application of inductive arguments, extrapolating the advantages of related strategies (early referral, programmed initiation of dialysis) may have played a significant role. Remarkably, registry studies have consistently demonstrated that patients who start dialysis with higher levels of GFR undergo higher mortality rates than those who initiate therapy later. Unfortunately, the design of these studies brings an array of biases, which do not permit to disclose if the differences observed are a consequence of methodological imbalances or if, alternatively, early initiation itself carries risks for the renal patient. The randomized trial IDEAL intended to clarify this controversy, but was also affected by significant pitfalls. The most important were frequent protocol violations and a limited statistical power, aggravated by its essentially negative results: starting dialysis at relatively high (>10 ml/min) or low (~6 ml/min) GFR had no apparent effect on clinical outcomes, if the priority of clinical indications was observed. Despite its limitations, the study supports the position of those who feel that initiation of dialysis can be delayed to low levels of GFR in the absence of overt symptoms and complications, with the premises that the patient is under tight control and prepared for immediate start of therapy, should clinical circumstances demand it.*

**Keywords:** Dialysis. Early initiation. GFR. Glomerular filtration rate. Survival. IDEAL.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) se ha revelado como un problema global de salud en el mundo occidental en los últimos años. La prevalencia de pacientes en tratamiento sustitutivo renal (TSR) se viene incrementando de manera continua en las últimas décadas y, a pesar de la eficacia probada de las

**Correspondencia:** Miguel Pérez Fontán  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Universitario de A Coruña.  
Xubias, 84. 15006 A Coruña.  
Miguel.Perez.Fontan@sergas.es

medidas de prevención primaria y secundaria de la ERC terminal, la incidencia muestra tendencia a aumentar o, en el mejor de los casos, se mantiene relativamente estable. Esta situación asocia una importante morbilidad y mortalidad atribuibles, directa o indirectamente, a la ERC, así como una sobrecarga estructural y financiera que nuestros sistemas sanitarios soportan con dificultad.

Una de las causas más importantes de la persistencia de una alta incidencia en diálisis radica en la tendencia, que se viene observando desde la década de los noventa, a que los pacientes con ERC inicien TSR de manera cada vez más precoz. Este fenómeno ha sido puesto en evidencia por los principales registros de pacientes en diálisis, y se manifiesta a niveles parecidos en Norteamérica<sup>1,2</sup>, Europa<sup>3</sup>, Asia y Australia<sup>4</sup>. En Estados Unidos, el incremento de incidencia observado entre 1996 y 2005 (más de un 30%) se basó, casi exclusivamente, en pacientes que iniciaron diálisis con filtrado glomerular (FG) superior a 10 ml/min<sup>1</sup>. Resulta particularmente llamativo el aumento de incidencia en diálisis de pacientes con FG superior a 15 ml/min<sup>5</sup>. Este fenómeno ha suscitado un notable interés en la comunidad nefrológica en los últimos años y, a lo largo de 2010, se ha generado un notable cuerpo de información, relativamente fiable, en el que nos apoyaremos para intentar contestar a siete preguntas principales:

1. ¿Qué entendemos actualmente por inicio precoz de diálisis?
2. ¿Por qué se inicia diálisis con niveles de FG cada vez más altos?
3. ¿Se trata de un fenómeno general o se restringe a determinadas subpoblaciones?
4. ¿Tiene ventajas pronósticas iniciar diálisis con niveles relativamente altos de FG?
5. ¿Son fiables los estudios de registro para analizar esta cuestión?
6. ¿Tiene el FG al inicio de diálisis el mismo significado pronóstico en diálisis peritoneal (DP) y hemodiálisis (HD)?
7. ¿Qué aporta el ensayo IDEAL a la clarificación de este problema?

## ¿QUÉ ES INICIO PRECOZ DE DIÁLISIS?

De manera genérica, se puede definir el inicio precoz de diálisis como aquel que se lleva a cabo en una fase avanzada, pero no terminal, de la ERC, en ausencia de síntomas o complicaciones propias de la uremia, y con el fin de mejorar a medio y

largo plazo los resultados del TSR. Esta definición lleva implícita una gran ambigüedad, al no poder preestablecerse el punto de función renal a partir del cual la prevención es coste-eficaz. De hecho, el nivel de FG en el que aparecen síntomas o complicaciones de la uremia varía mucho entre diferentes pacientes y, como veremos, el eventual beneficio a medio y largo plazo del inicio precoz no está claro, ni lo ha estado nunca.

La tendencia a adelantar el inicio de diálisis está sólo parcialmente fundamentada en las principales guías de práctica clínica, cuyas recomendaciones se han mantenido en términos de ambigüedad calculada. Tanto las guías norteamericanas<sup>6</sup> como europeas<sup>7</sup>, y también las españolas<sup>8</sup>, recomiendan *considerar* el inicio de diálisis por debajo de 15 ml/min de FG, siempre y cuando exista una indicación positiva (síntomas o complicaciones). Las guías canadienses amplían el margen hasta los 20 ml/min<sup>9</sup>, mientras que las australianas, más conservadoras, rebajan la frontera hasta los 10 ml/min<sup>4,10</sup>. Todas las guías anteriores (salvo las canadienses, que no establecen una recomendación específica) sí sugieren iniciar directamente TSR en la frontera de los 6 ml/min, aun en ausencia de síntomas o complicaciones. Con mayor o menor énfasis, todas apoyan también la conveniencia de iniciar diálisis más precozmente en subgrupos de riesgo, incluyendo ancianos, diabéticos y pacientes malnutridos.

En conjunto, pocos estarían en desacuerdo en que comenzar la diálisis con un FG superior a 15 ml/min representa un inicio precoz, mientras que hacerlo por debajo de 6 ml/min no lo es ningún caso. Queda una amplia zona intermedia de desacuerdo que, probablemente, se pueda considerar de inicio precoz sólo en pacientes de bajo riesgo y que comienzan TSR de manera programada y sin síntomas o complicaciones. Una clasificación de este tipo resulta poco práctica, y muchos estudios obvian hoy día la expresión «inicio precoz» y optan simplemente por estratificar el FG de inicio para realizar sus análisis.

## ¿POR QUÉ SE INICIA LA DIÁLISIS CON NIVELES MÁS ALTOS DE FILTRADO GLOMERULAR?

El fenómeno tiene un origen aparentemente multifactorial. Desde luego, en la base de esta práctica subyacen meros razonamientos inductivos, no apoyados por la evidencia clínica. Así, resulta atractivo pensar que, proporcionando soporte adicional a una función renal declinante, se puede evitar o, al menos retrasar, la aparición de complicaciones de la uremia, especialmente la malnutrición. La prevalencia creciente de pacientes de alto riesgo en nuestras consultas de ERC hace aún más tentador el argumento. Además, el control cotidiano de algunas complicaciones de la ERC avanzada (como la hipervolemia) es más fácil con ayuda de TSR. La disponibilidad universal de técnicas de diálisis cada vez más eficientes y universalizadas facilita el traslado de estas ideas a la práctica.

Un segundo factor que ha contribuido, con toda probabilidad, al inicio de diálisis con FG cada vez más elevados ha sido la extrapolación, a menudo con poca base, de información clínica relacionada sólo indirectamente con el inicio precoz. Así, los estudios que resaltan las ventajas de una remisión precoz al nefrólogo y unos buenos cuidados prediálisis o, al contrario, los riesgos que conlleva un inicio no programado de TSR, sobre todo si se carece de acceso permanente funcionando, han podido llevar a una actitud proactiva a muchos nefrólogos, iniciando diálisis de manera más precoz para *no pillar los dedos*. En el mismo sentido, algunos estudios publicados a finales de los años noventa y principios de este siglo mostraron un efecto pronóstico positivo de un mayor FG al inicio de diálisis. La mayoría de estos estudios, el más conocido de los cuales es el CANUSA<sup>11</sup>, se centraban en pacientes tratados con diálisis peritoneal (DP). Su diseño y objetivos no permitían establecer conclusiones sobre el punto óptimo de inicio de diálisis, lo que no impidió a muchos nefrólogos deducir que un inicio más precoz mejoraría los resultados, tanto de la DP como de la HD.

Otros factores que han podido contribuir a la progresiva elevación del FG de inicio en diálisis incluyen<sup>1</sup>:

1. La conocida obsesión de la comunidad nefrológica por categorizar numéricamente los procesos clínicos, de manera análoga a lo que sucedió en su día con el Kt/V como

marcador de adecuación en diálisis, en detrimento de la más lógica valoración conjunta de manifestaciones clínicas y marcadores de laboratorio.

2. La aplicación demasiado literal de las recomendaciones de las diferentes guías de buena práctica clínica. Como hemos comentado, las propias guías se guardan muy bien de generalizaciones y recomendaciones enfáticas no apoyadas por evidencias.
3. La sobreasignación del papel de la uremia en la génesis de la malnutrición y otras complicaciones en poblaciones muy comórbidas.
4. Aunque se han invocado también motivos financieros (mayor beneficio económico para algunos estamentos), la información disponible indica que las políticas de inicio precoz tienen una penetración similar en países con dominio de financiación pública y privada del TSR<sup>1</sup>.

### ¿QUÉ PACIENTES SON OBJETO DE INICIO PRECOZ DE LA DIÁLISIS?

En los dos últimos años hemos recibido información amplia y relativamente completa sobre las características clínicas de los pacientes que inician diálisis de manera precoz. En general, los principales registros muestran resultados bastante ho-

**Tabla 1.** Factores asociados a inicio precoz de diálisis

	Clark, 2010 <sup>2</sup>	Stel, 2010 <sup>3</sup>	Sawhney, 2009 <sup>14</sup>	Hwang, 2010 <sup>15</sup>	Lassalle, 2010 <sup>17</sup>	Wright, 2010 <sup>20</sup>	Van Stralen, 2010 <sup>28</sup>
Registro	Canadá	ERA-EDTA	Escocia-CB	Taiwán	Francia	EE.UU.	ESPN
n	25.910	11.472	7.299	23.551	11.685	99.231	938
Mayor edad	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Sexo masculino	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Raza	Blanca	ND	ND	ND	ND	Blanca	ND
Diabetes	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	ND
Nefropatía vascular	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	ND
Comorbilidad	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	ND
Diálisis peritoneal	ND	Sí	Sí	ND	Sí	No	ND
Cuidados prediálisis	Sí	ND	ND	ND	Sí	Sí	ND
Acceso CVC	ND	ND	ND	ND	ND	Sí	ND
Menor albuminemia	Sí	ND	ND	Sí	Sí	ND	ND
Mayor hematocrito	ND	ND	Sí	Sí	Sí	Sí	ND

CB: Columbia Británica; ND: sin datos; CVC: catéter venoso central.

mogéneos, que se presentan resumidos en la tabla 1. Parece evidente que los pacientes de alto riesgo tienden a iniciar diálisis de manera más precoz que los de bajo riesgo. También los pacientes que utilizan la DP como modalidad de diálisis parecen comenzar con niveles más altos de FG. Estos datos se han de tener en cuenta al valorar el significado pronóstico específico del FG al inicio de diálisis (como se verá posteriormente). Los registros son también coincidentes al mostrar que los pacientes que reciben cuidados nefrológicos prediálisis inician diálisis con FG más elevados.

Un reciente estudio restringido a pacientes institucionalizados<sup>12</sup> confirma la asociación de factores de riesgo con inicio precoz de diálisis. Además de los descritos en la tabla 1, los pacientes con deterioro cognitivo, un alto nivel de dependencia, signos de sobrecarga de volumen o déficit ponderal importante iniciaron diálisis de manera más precoz.

## SIGNIFICADO PRONÓSTICO DEL FILTRADO GLOMERULAR AL INICIO DE LA DIÁLISIS

Existe un número importante de estudios sobre el tema en las dos últimas décadas, pero la mayor parte de ellos son de pequeño tamaño, no controlados y con bajo nivel de evidencia. Una reciente revisión sistemática<sup>13</sup> ha analizado los estudios más significativos publicados hasta 2008, mostrando un panorama de evidencias escasas y contradictorias, y poniendo ya en evidencia algunas de las importantes limitaciones metodológicas de los estudios analizados.

El cuerpo de información disponible se ha enriquecido notablemente en los dos últimos años con varios estudios de mayor calado (tabla 2). En una revisión de los datos del registro canadiense, los pacientes que iniciaron diálisis con un FG superior a 10,5 ml/min mostraron una mortalidad bruta y ajustada

**Tabla 2.** Riesgo asociado a inicio precoz en estudios recientes

	<b>Clark, 2010<sup>2</sup></b>	<b>Sawhney, 2009<sup>14</sup></b>	<b>Hwang, 2010<sup>15</sup></b>	<b>Rosansky, 2010<sup>18</sup></b>	<b>Stel, 2010<sup>19</sup></b>	<b>Wright, 2010<sup>20</sup></b>
Registro	Canadá	Escocia-CB	Taiwán	EE.UU.	ERA-EDTA	EE.UU.
n	25.910	7.299	23.551	81.176	11.472	99.231
RR ajustado de mortalidad (IC 95%)	FG < 0,5 ml/m (Ref.) > 0,5: 1,18 (1,13-1,23)	FG <5 ml/m (Ref.) 5-10: 1,17 (1,02-1,34) 10-15: 1,37 (1,19-1,59) >15: 1,65 (1,39-1,95)	Quintil (Q) 1 de FG (Ref.) Q2: 1,18 (1,01-1,37) Q3: 1,211 (1,04-1,41) Q4: 1,66 (1,43-1,93) Q5: 2,44 (2,11-2,81)	FG <5 ml/m (Ref.) 5,0-9,9: 1,23 10,0-14,9: 1,47 ≥15: 1,74	FG <5 ml/m (Ref.) 5-7: 0,99 (0,82-1,21) 7-9: 1,060 (0,86-1,30) 9-11: 1,24 (0,98-1,56) 11-13: 1,28 (0,98-1,67) 13-15: 1,27 (0,93-1,72) ≥15: 1,38 (1,04-1,84)	FG 5-10 ml/m (Ref.) 5: 0,88 (0,87-0,88) 10-15: 1,15 (1,15-1,16) >15: 1,44 (1,43-1,45)
Comentarios	- Sólo hemodiálisis - Mayor riesgo para inicio precoz en el primer año - Espectro similar de mortalidad en inicio precoz y tardío	- ~21% DP - Sin diferencias entre los dos registros	- Sólo hemodiálisis - Análisis por escalas de propensión	- Sólo hemodiálisis - Sólo pacientes no comórbidos - Mayor riesgo de inicio precoz si albúmina >35 g/l - Mayor riesgo para inicio precoz en el primer año	- ~20% DP - Mayor riesgo de inicio precoz en jóvenes y nefropatías no vasculares	- 7,2% DP - Riesgo asociado a inicio precoz transversal para subgrupos de comorbilidad - Mayor riesgo inicio precoz en los primeros años

CB: Columbia Británica; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; FG: filtrado glomerular (MDRD); DP: diálisis peritoneal.

tada significativamente superior a la observada en pacientes que iniciaban con niveles inferiores<sup>2</sup>. Aunque el espectro causal no era significativamente diferente, el grupo de inicio precoz mostró una especial tendencia a la mortalidad cardiovascular, incluyendo la muerte súbita. Otro estudio, que comparaba los resultados de los registros de Escocia y la Columbia Británica<sup>14</sup>, comunicó resultados similares.

Publicaciones recientes, procedentes de registros de Australasia, han confirmado que, también en Japón y Taiwán, el inicio precoz se asocia con una mayor mortalidad<sup>4,15</sup>. Informaciones más parciales procedentes de Corea han sugerido también que el supuesto efecto nocivo del inicio precoz podría observarse más en pacientes que inician HD que en los que empiezan con DP<sup>16</sup>.

Para soslayar el problema de los desajustes entre poblaciones que inician diálisis con diferentes FG se han usado distintas estrategias, incluyendo ajustes estratificados<sup>17</sup> o el análisis por el método de escalas de propensión<sup>15</sup>. Particularmente interesante es un reciente estudio del registro americano, limitado a pacientes no ancianos, no diabéticos y sin comorbilidades significativas que iniciaron HD<sup>18</sup>. Además, se estratificó para análisis a los pacientes según niveles de albúmina basal. En conjunto, persistía un exceso de riesgo de mortalidad asociado con inicio precoz, de manera escalonada respecto al grupo de referencia (inicio con FG <5 ml/min), y más aparente en pacientes normoalbuminémicos que en los hipoalbuminémicos. La explicación para este último fenómeno radicaría en que, en los segundos, un riesgo basal superior ocultaría parcialmente el efecto negativo del inicio precoz. Este fenómeno explicaría también el hecho de que, en el registro europeo<sup>19</sup>, también el exceso de mortalidad observado con inicio precoz se concentra en pacientes más jóvenes y con nefropatías no vasculares, aunque las variables de control registradas para este estudio son mucho menos completas. Por contra, una revisión de los datos del registro americano muestra que los pacientes que inician diálisis con FG >15 ml/min presentan una mortalidad mayor que los que lo hacen con <5 ml/min, siendo el efecto transversal para diferentes grupos de edad, comorbilidad y modalidad de inicio<sup>20</sup>. El registro canadiense<sup>2</sup> muestra, además, que el inicio precoz predice mortalidad a corto (primer año) y medio plazo con similar fiabilidad, mientras que el de EE.UU. sugiere que el inicio precoz asocia mayor mortalidad en los primeros años en diálisis<sup>18,20</sup>.

## LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS DE REGISTRO

Como hemos visto en el apartado anterior, los principales estudios de registro demuestran, de manera fehaciente, que los pacientes que inician diálisis de forma más precoz tienen una mayor mortalidad que los que lo hacen más tardíamente. Este hecho parece incontestable, pero necesita una interpretación. En efecto, los registros proporcionan información bastante

fiable sobre *qué* ocurre en el devenir de los pacientes con ERC terminal, pero su utilidad es mucho más cuestionable a la hora de establecer *por qué* se producen los fenómenos observados. Planteado en otros términos, ¿se debe el exceso de mortalidad al hecho de iniciar diálisis con FG más elevados o, simplemente, a sesgos metodológicos que hacen coincidir en un mismo grupo de análisis ambas circunstancias?

Los estudios de registro adolecen de graves limitaciones para aclarar esta cuestión, al seguir diseños observacionales, en los que se recoge información general, de forma retrospectiva, en múltiples centros (con respuestas de calidad irregular) y bajo criterios de categorización que, con frecuencia, no son homogéneos, no están diseñados para analizar problemas concretos, sino para trazar un panorama global de una determinada población o tratamiento. Cuando se intentan aplicar a objetivos para los que no fueron diseñados, todas sus carencias se hacen evidentes. Respecto al tema que nos ocupa, algunas de las limitaciones más importantes son las siguientes:

1. El análisis de supervivencia es básico en los estudios de registro, ya que la mortalidad es el marcador pronóstico por excelencia. En las poblaciones con ERC están razonablemente establecidas las principales variables con influencia pronóstica, y se han hecho notables esfuerzos para estandarizarlas (p. ej., escalas de comorbilidad). Sin embargo, el número de factores de todo tipo que pueden condicionar la supervivencia de un paciente en diálisis es muy amplio, sólo es conocido parcialmente e incluye variables con impacto variable en el tiempo (antes y después del inicio de TSR) y en distintas subpoblaciones. Ningún registro de diálisis se acerca, siquiera, a una valoración exhaustiva de estos factores. Por tanto, aunque ajustemos el análisis para covariables esenciales (edad, diabetes y comorbilidad) mediante técnicas multivariantes, el ajuste siempre será muy incompleto. Cuando comparamos subpoblaciones que ya de salida son muy desiguales (como el caso que nos ocupa), la probabilidad de que variables desconocidas con efecto pronóstico estén también desequilibradas se aproxima a la certeza. Denominamos a esta distorsión sesgo residual.
2. Los registros de diálisis no suelen recoger la indicación para iniciar TSR a un nivel determinado de FG en cada paciente. Este dato sería de gran utilidad para categorizar a las poblaciones que inician diálisis de manera más o menos precoz.
3. Ya ha quedado patente en el texto previo que las características de los pacientes influyen de manera clara en la decisión de iniciar diálisis de manera más o menos precoz (sesgo de selección) y que las técnicas multivariantes corrigen muy parcialmente este desequilibrio. Otra manifestación del sesgo de selección es el hecho, muy frecuente

en registros, de que los pacientes que fallecen muy precozmente (primeras semanas) tras el inicio de diálisis no son registrados. Si el inicio tardío aparece mayor mortalidad inmediata, ésta podría resultar subestimada.

4. Otro sesgo importante es el denominado adelanto terapéutico (*lead-time bias* en inglés). En el caso que nos ocupa, si computamos la supervivencia desde el momento del inicio de diálisis, los pacientes que empiezan precozmente tienen un recorrido temporal potencial más largo, lo que puede favorecer los resultados aparentes del inicio precoz. Los riesgos de este error metodológico son conocidos desde hace tiempo<sup>21</sup>, y generan una gran preocupación<sup>1,22</sup>, lo que no impide que contamine los resultados de la mayoría de los estudios de registro.
5. El llamado sesgo de supervivencia posee un efecto contrario al anterior, en este contexto. Por un lado si, nuevamente, computamos la supervivencia desde el momento del inicio de la diálisis, los pacientes de potencial inicio tardío que fallecen poco antes de comenzar diálisis no van a ser computados, pero sí lo serían si fueran del grupo de potencial inicio precoz, ya que en este caso habrían iniciado ya la diálisis. Por otra parte, computar la supervivencia desde un punto concreto de función renal (algo *a priori* más correcto) tampoco evita problemas si sólo incluimos los pacientes que alcanzan TSR, ya que entonces los pacientes con inicio tardío llegarán a la diálisis sólo si tienen mejor salud (sesgo de inmortalidad).
6. El último sesgo que vamos a comentar es el de mala clasificación. El origen de este sesgo se encuentra en el método de estimación del FG en poblaciones con ERC estadio 5. Prácticamente todos los estudios utilizan diferentes variantes de la fórmula del estudio de Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal (MDRD), aunque alguno<sup>17</sup> aplica también la fórmula de Cockcroft-Gault. El problema surge de la importancia decisiva del nivel de creatinina plasmática en ambas fórmulas. En primer lugar, los métodos de estimación de la creatinina sérica son muy variables, y proporcionan valores desiguales, lo que dificulta la comparación de datos<sup>19</sup>. Incluso en un mismo centro no es raro que el método haya ido cambiando con el tiempo. Por otra parte, la extrapolación de la fórmula MDRD a pacientes con ERC estadio 5 es relativamente poco fiable y puede sobrestimar los valores obtenidos con la tradicional estimación basada en la media de aclaramientos de urea y creatinina (Kr)<sup>23</sup>. El riesgo de que ocurra esto es mayor en pacientes malnutridos, debido al peso determinante de la creatinina plasmática en la fórmula MDRD, que la hace comportarse como marcador de estado nutricional además de estimador de FG, a pesar de los factores de corrección que incluye<sup>2</sup>. Así, los pacientes desnutridos serían asignados a grupos de FG más altos de los que les corresponderían en realidad. Un estudio reciente<sup>24</sup>

ha contribuido notablemente a aclarar esta cuestión al comparar, en el registro NECOSAD, las estimaciones de FG por MDRD y Kr. Tras confirmar la correlación inversa significativa entre MDRD (pero no Kr) y masa muscular, el seguimiento confirma que MDRD al inicio de diálisis, pero no Kr, tiene significado pronóstico negativo para la supervivencia ulterior en diálisis.

### SIGNIFICADO PRONÓSTICO COMPARADO DEL INICIO PRECOZ EN HEMODIÁLISIS Y EN DIÁLISIS PERITONEAL

Una cuestión que permanece sin resolver es la de si el efecto del FG al inicio de diálisis es diferente en pacientes que comienzan con DP y HD. La controversia se encuentra enraizada en el origen mismo de la cuestión ya que, como hemos comentado, la observación por el estudio CANUSA y por otros<sup>25</sup> de un aparente significado pronóstico positivo de un mayor FG al inicio de DP es un factor de influencia más que probable en la expansión del inicio precoz. Asimismo, hay evidencias que indican que el FG también influye en el pronóstico de los pacientes en HD<sup>26</sup>, aunque lo cierto es que los pacientes en DP parecen iniciar TSR con niveles de FG más altos que los que inician la HD (tabla 1).

La aparente paradoja de que múltiples estudios de cohortes en DP muestren relación positiva entre FG basal y supervivencia<sup>25</sup>, mientras que los estudios generales, en los que predominan los pacientes en HD, muestran lo contrario, necesita una explicación. Es posible que este fenómeno de interacción se deba a la propia técnica de diálisis. En efecto, los efectos nocivos potenciales más citados del inicio precoz son la bioincompatibilidad de los materiales de diálisis, el declive acelerado de la función renal residual y el estrés cardiovascular que generan las oscilaciones de volumen y composición corporal<sup>18,20</sup>, y todos ellos muestran más asociación con la HD que con la DP. Este argumento es apoyado por algunos de los estudios más recientes, en los que el efecto negativo del inicio precoz parece menor en los pacientes tratados con DP<sup>13,16,17,20</sup>, aunque otros registros<sup>19</sup> no observan esta interacción. Sin embargo, no se puede ignorar que las poblaciones que inician DP son distintas de las que inician HD y, aunque el sesgo generado sería en principio inespecífico, puede ser suficiente para distorsionar los resultados. Además, en los registros mixtos, las poblaciones analizadas en DP son mucho menores que las estudiadas en HD, lo que compromete la potencia estadística necesaria para análisis fiables.

La diferencia más llamativa la observamos entre los registros y los estudios de cohortes limitados a DP<sup>25</sup> ya que, en estos últimos, el beneficio pronóstico de un FG alto al inicio de diálisis es patente. Sin embargo, la comparabilidad entre ambos grupos es muy dudosa, ya que los objetivos y la metodología (po-

blación seleccionada, estrategia de seguimiento, registro de eventos, etc.) son diferentes. Un factor de particular relevancia puede ser el método de estimación del FG, que suele ser Kr en los estudios de cohortes y MDRD en los de registro, con las consecuencias potenciales que hemos citado anteriormente<sup>24</sup>.

## EL ESTUDIO IDEAL

El ensayo clínico IDEAL (*Initiating Dialysis Early and Late*)<sup>27</sup> fue diseñado para confirmar o descartar el beneficio potencial de un inicio precoz del tratamiento con diálisis (definido como FG 10-14 ml/min), superando, mediante un diseño aleatorizado, los múltiples problemas metodológicos de los estudios de cohortes y registro. De cerca de 3.000 pacientes preseleccionados (con una fracción muy elevada de pacientes candidatos a DP), 828 fueron finalmente aleatorizados a inicio de diálisis con FG 10-14 o 5-7 ml/min y, posteriormente, seguidos para valoración de un evento principal (muerte por cualquier causa) y varios secundarios: muerte por causas específicas, eventos cardiovasculares, infecciosos y relacionados con la diálisis y calidad de vida (los resultados de esta última cuestión todavía no han sido publicados).

La aleatorización fue exitosa, generando grupos de estudio muy similares. Un problema importante fue un alto porcentaje de violaciones de protocolo (tabla 3), que estrechó notablemente la diferencia real de FG entre los grupos de estudio (2,2 ml/min). En general, fue más frecuente el adelanto en el grupo de inicio tardío, siendo la sobrecarga de volumen la razón más frecuente. Por otra parte, una fracción significativa de pacientes en el grupo de inicio precoz lo hizo de manera relativamente tardía, siendo el retraso en la creación del acceso permanente para diálisis y el rechazo del paciente las causas más frecuentes. El grupo de inicio tardío comenzó, finalmente, diálisis tras 5,6 meses más de seguimiento que el grupo de inicio precoz.

En esencia, los resultados del estudio IDEAL muestran que adelantar el inicio de diálisis sobre la mera base del FG no tiene impacto aparente sobre los marcadores de morbilidad y mortalidad seleccionados, aunque se observaran tendencias, no significativas, a una mayor tasa de eventos cardiovasculares en el grupo de inicio precoz, y de hospitalización por infección en el grupo de inicio tardío. El análisis estratificado mostró también que edad, sexo, diabetes, índice de masa corporal, comorbilidad cardiovascular o albuminemia no interaccionan con la variable principal del estudio a efectos pronósticos.

El estudio IDEAL no está libre de limitaciones y sesgos (tabla 3), siendo la baja potencia estadística, sobre todo para el análisis de subgrupos, quizá la más importante. Conviene, para no perder la perspectiva, recordar las grandes dificultades que conlleva reclutar pacientes para ensayos aleatorizados, en este contexto. Todavía es posible, a partir de los datos, analizar el impacto de la variable principal en cada una de las principales modalidades de

**Tabla 3.** Principales limitaciones metodológicas del estudio IDEAL

- Ámbito Anzdata (validez externa limitada)
- Heterogeneidad en métodos de estimación de creatinina
- Uso de Cockcroft-Gault para estimación de GFR
- 72% de pacientes preseleccionados no pudieron ser aleatorizados
- 76% de pacientes asignados a inicio tardío iniciaron diálisis por encima de 7 ml/min (media 9,8)
- 19% de asignados a inicio precoz empezaron con GFR <10 ml/min
- 7% (n = 51) de pacientes aleatorizados no llegaron a iniciar diálisis. Diez pacientes en precoz y 21 en tardío no iniciaron por muerte
- No tiene en cuenta el ritmo de declive de la función renal
- Indicios de baja potencia estadística:
  - Resultados negativos
  - Análisis de subgrupos limitado
  - Algunas tendencias pronósticas casi significativas (eventos cardiovasculares, hospitalización por infección)
- No análisis de coste-eficacia

GFR: índice de filtrado glomerular.

diálisis. En conjunto, representa el intento más serio y riguroso para clarificar las cuestiones y dudas generadas por los estudios de registro, y proporciona un nivel de evidencia suficiente para reconsiderar la práctica actual de inicio *preventivo* (ausencia de síntomas y complicaciones) de TSR en presencia de FG por encima de 10 ml/min. Planteado en otros términos, es posible una actitud expectante, incluso con FG por debajo de 6 ml/min, siempre que el paciente se mantenga estable, sea estrechamente vigilado y esté preparado para iniciar diálisis de manera inmediata (acceso permanente), si las circunstancias lo requieren<sup>22</sup>. El beneficio potencial, en términos económicos y de salud, de este cambio de paradigma habrá de ser valorado por otros estudios.

## CONCLUSIONES

Aunque varios estudios de registro han demostrado, de manera fehaciente, que los pacientes que inician diálisis con niveles más altos de FG tienen una supervivencia inferior a aquellos que lo hacen con niveles más bajos, hay elementos para sospechar que estas observaciones están fuertemente sesgadas por las múltiples limitaciones metodológicas de los estudios de registro. El hecho de que los pacientes más comórbidos inician sistemáticamente diálisis de manera más precoz genera

los mayores, pero no los únicos sesgos. También hay indicios que permiten sospechar que el FG al inicio de diálisis influye de manera distinta en pacientes tratados con DP o HD, pero la evidencia acumulada es insuficiente. El único estudio aleatorizado disponible sugiere que, dentro de ciertos márgenes, el nivel del FG no puede ser utilizado como indicador único de inicio de diálisis y que no está justificado el comienzo precoz de la diálisis, en ausencia de síntomas o complicaciones que indiquen la medida. Es esencial tener en cuenta que mantener una actitud conservadora, hasta niveles bajos de FG, exige una vigilancia nefrológica estrecha y tener al paciente preparado (incluyendo acceso permanente funcional) para iniciar diálisis de manera inmediata, si las circunstancias lo demandan.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rosansky SJ, Clark WF, Eggers P, Jackson K, Glasscock R, Clark WF. Initiation of dialysis at higher GFRs: is the apparent rising tide of early dialysis harmful or helpful? *Kidney Int* 2009;76:257-61.
- Clark WF, Na Y, Rosansky SJ. Association between estimated glomerular filtration rate at initiation of dialysis and mortality. *CMAJ* 2010. doi:10.1503/cmaj.100349.
- Stel VS, Tomson C, Ansell D, Casino FG, Collart F, Finne P, et al. Level of renal function in patients starting dialysis: an ERA-EDTA Registry study. *Nephrol, Dial & Transplant* 2010;25:3315-25.
- Harris DC, Chen YM, Saito A. Timely initiation of dialysis for chronic kidney disease: Perspective from four asian countries. *Nephrology (Carlton)* 2010;15:61-5.
- Rosansky SJ, Glasscock R. Early dialysis start based on eGFR is no longer appropriate. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:693-4.
- KDOQI Guidelines on Hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2006;48(Supl 1):2-90.
- European Best Practice Guidelines. When to start dialysis. *Nephrol, Dial & Transplant* 2002;17(Supl. 7):10-1.
- Tornero F, Remón C. Indicaciones para el inicio de técnicas de depuración extrarrenal. *Nefrología* 2008;29(Supl. 3):101-4.
- Levin A, Hemmelgarn B, Culeton B, Tobe S, McFarlane P, Ruzicka M, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease. *CMAJ* 2008;179:1154-62.
- CARI Guidelines. Level of renal function at which to initiate dialysis. 2005. [http://www.cari.org.au/DIALYSIS\\_accept\\_published/Level\\_of\\_renal\\_function\\_Aug\\_2005.pdf](http://www.cari.org.au/DIALYSIS_accept_published/Level_of_renal_function_Aug_2005.pdf).
- Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2158-62.
- Tamura MK, O'Hare AM, McCulloch CE. Signs and symptoms associated with earlier dialysis initiating in nursing home residents. *Am J Kidney Dis* 2010;56:1117-26.
- Cantero Muñoz P, Ruano Raviña A, Otero González A, Sánchez-Guisande D, González Rodríguez L. Influence of early dialysis among patients with advanced chronic renal disease: results of a systematic review. *Nephrol, Dial & Transplant* 2010;25:2414-21.
- Sawhney S, Djurdjev O, Simpson K, Macleod A, Levin A, et al. Survival and dialysis initiation: comparing British Columbia and Scotland registries. *Nephrol, Dial & Transplant* 2009;24:3186-92.
- Hwang SJ, Yang WC, Lin MY. Impact of the clinical conditions at dialysis initiation on mortality in incident hemodialysis patients: a national cohort study in Taiwan. *Nephrol, Dial & Transplant* 2010;25:2616-24.
- Kim SG, Kim NH. The effects of residual renal function at the initiation of dialysis on patient survival. *Korean J Intern Med* 2009;24:55-62.
- Lassalle M, Labeeuw M, Frimat I, 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.
- Rosansky SJ, Eggers P, Jackson K. Early start of hemodialysis may be harmful. *Arch Intern Med* 2010;doi:10.1001/archinternmed.2010.415.
- Stel VS, Dekker FW, Ansell D. Residual renal function at the start of dialysis and clinical outcomes. *Nephrol, Dial & Transplant* 2010;25:3175-82.
- Wright S, Klausner D, Baird B, Williams ME. Timing of dialysis initiation and survival in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1828-35.
- Traynor JP, Simpson K, Geddes CC, Deighan CJ, Fox JG, et al. Early initiation of dialysis fails to prolong survival in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2125-32.
- Lameire N, Van Biesen W. The initiation of renal replacement therapy-Just in time delivery. *N Engl J Med* 2010;363:678-80.
- García Naveiro R, Rodríguez-Carmona A, Pérez Fontán M. Agreement between two routine methods of estimation of glomerular filtration rate in patients with advanced and terminal chronic renal failure. *Clin Nephrol* 2005;64:271-80.
- Grootendorst DC, Michels WM, Richardson JD. The MDRD formula does not reflect GFR in ESRD patients. *Nephrol, Dial & Transplant* 2010;doi:10.1093/ndt/gfq667.
- Marrón B, Remón C, Pérez Fontán M, Quirós P, Ortiz A. Benefits of preserving residual renal function in peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2008;73:S42-S51.
- Termorshuizen F, Dekker FW, Van Manen JG, Korevaar JC, Boeschoten EW. Relative contribution of residual renal function and different measures of adequacy to survival in hemodialysis patients: an analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD)-2. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1061-70.
- 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.
- Van Stralen KJ, Tizard EJ, Jager KJ, Schaefer F, Vondrak K. Determinants of eGFR at start of renal replacement therapy in pediatric patients. *Nephrol, Dial & Transplant* 2010;25:3325-32.