

Original

Justificación y diseño de DiPPI: un ensayo controlado aleatorizado para evaluar la seguridad y la efectividad de la hemodiálisis progresiva en pacientes incidentes

Miguel A. Suárez^{a,*}, Emilio García-Cabrera^b, Antonio Gascón^c, Francisca López^d, Eduardo Torregrosa^e, Giannina E. García^f, Jorge Huertas^g, José C. de la Flor^h, Suleyka Puelloⁱ, Jonathan Gómez-Raja^j, Jesús Grande^k, José L. Lerma^l, Carlos Corradino^m, Manuel Ramosⁿ, Jesús Martín^o, Carlo Basile^p, Francesco G. Casino^{p,q} y Javier Deira^r

^a Unidad de Nefrología, Hospital Virgen del Puerto, Plasencia, España

^b Delos Clinical Research Organization, Sevilla, España

^c Unidad de Nefrología, Hospital Obispo Polanco, Teruel, España

^d Unidad de Nefrología, Hospital Costa del Sol, Marbella, España

^e Unidad de Nefrología, Hospital de Manises, Valencia, España

^f Unidad de Nefrología, Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol, España

^g Unidad de Nefrología, Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas, Quito, Ecuador

^h Unidad de Nefrología, Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid, España

ⁱ Unidad de Nefrología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

^j FundeSalud, Mérida, España

^k Unidad de Nefrología, Hospital Virgen de la Concha, Zamora, España

^l Unidad de Nefrología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^m Centro de Diálisis Ciudad de Lobos, Buenos Aires, Argentina

ⁿ Unidad de Nefrología, Hospital de Jerez, Jerez de la Frontera, España

^o Unidad de Nefrología, Hospital Nuestra Sra. de Sonsoles, Ávila, España

^p Clinical Research Branch, Division of Nephrology, Miulli General Hospital, Acquaviva delle Fonti, Italia

^q Dialysis Centre SM2, Potenza, Italia

^r Unidad de Nefrología, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de septiembre de 2017

Aceptado el 3 de julio de 2018

On-line el 19 de octubre de 2018

R E S U M E N

Introducción: La hemodiálisis (HD) progresiva es una modalidad de inicio del tratamiento renal sustitutivo adaptada a las necesidades individuales de cada paciente. Está condicionada fundamentalmente por la función renal residual (FRR). En ella, la frecuencia de sesiones con las que el paciente inicia HD (una o 2 sesiones por semana) es menor que en la HD convencional (3 por semana). Dicha frecuencia aumenta (de una a 2, y de 2 a 3) con el declinar de la FRR.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Santisteban79@gmail.com (M.A. Suárez).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.07.010>

0211-6995/© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Palabras clave:

Insuficiencia renal crónica
Hemodiálisis incremental
Hemodiálisis progresiva
Estudio aleatorizado controlado

Metodología/diseño: DiPPI es un estudio abierto, multicéntrico, experimental, aleatorizado 1:1 y controlado con procedimiento de práctica clínica habitual, de bajo nivel de intervención y no comercial. Incluye 152 pacientes mayores de 18 años, con enfermedad renal crónica estadio 5, que inician HD como tratamiento renal sustitutivo; y la FRR, medida por aclaramiento renal de urea (KrU) es ≥ 4 ml/min/1,73 m². El estudio se basa en un grupo de intervención con 76 pacientes que iniciarán HD con una sola sesión por semana (modalidad progresiva) y un grupo control con 76 pacientes que comenzarán con 3 sesiones por semana. El objetivo primario es evaluar la supervivencia y los objetivos secundarios son la morbilidad (hospitalizaciones), los parámetros clínicos habituales, la calidad de vida y la eficiencia.
Discusión: Este estudio permitirá conocer, con la máxima evidencia científica, cuántas sesiones debe recibir un paciente al inicio del tratamiento con HD, dependiendo de su FRR.
Registro: Registrado en U.S. National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov con número NCT03239808.

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Rationale and design of DiPPI: A randomized controlled trial to evaluate the safety and effectiveness of progressive hemodialysis in incident patients

A B S T R A C T

Introduction: Progressive haemodialysis (HD) is a starting regime for renal replacement therapy (RRT) adapted to each patient's necessities. It is mainly conditioned by the residual renal function (RRF). The frequency of sessions with which patients start HD (one or two sessions per week), is lower than that for conventional HD (three times per week). Such frequency is increased (from one to two sessions, and from two to three sessions) as the RRF declines.

Methodology/Design: IHDIP is a multicentre randomised experimental open trial. It is randomised in a 1:1 ratio and controlled through usual clinical practice, with a low intervention level and non-commercial. It includes 152 patients older than 18 years with chronic renal disease stage 5 and start HD as RRT, with an RRF of ≥ 4 ml/min/1.73 m², measured by renal clearance of urea (KrU). The intervention group includes 76 patients who will start with one session of HD per week (progressive HD). The control group includes 76 patients who will start with three sessions per week (conventional HD). The primary purpose is assessing the survival rate, while the secondary purposes are the morbidity rate (hospital admissions), the clinical parameters, the quality of life and the efficiency.

Discussion: This study will enable us to know, with the highest level of scientific evidence, the number of sessions a patient should receive when starting the HD treatment, depending on his/her RRF.

Trial registration: Registered at the U.S. National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov under the number NCT03239808.

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Chronic renal failure
Incremental haemodialysis
Progressive haemodialysis
Randomized clinical trial

Introducción

La hemodiálisis (HD) convencional de 3 días por semana durante 3 a 5 horas, realizada de forma ambulatoria en un centro sanitario, es la modalidad más utilizada de tratamiento renal sustitutivo (TRS)¹; sin embargo tiene una mortalidad inaceptablemente alta (10-20% por año)². En pacientes incidentes el tránsito a HD en el primer año conlleva unos resultados aún peores, existiendo factores ajenos al TRS que

lo condicionan³. Para mejorar estos resultados se han propuesto nuevas técnicas y modalidades basadas en más dosis de HD y/o mayor número de sesiones². No obstante, ensayos controlados y aleatorizados recientemente publicados han mostrado resultados controvertidos en términos de beneficio clínico^{4,5}, junto con mayor tasa de complicaciones del acceso vascular⁶, y una menor preservación de la función renal residual (FRR)⁷.

Las guías 2015 de la National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)¹ permiten reducir

la dosis semanal de diálisis en pacientes con un aclaramiento renal de urea (KrU) mayor de 3 ml/min/1,73m². En estos casos al aclaramiento dialítico (Kd) obtenido con 2 sesiones/semanales se añade el aclaramiento renal (Kr), consiguiendo una dosis de diálisis adecuada^{8,9}. Sorprende que pocos centros sigan esta recomendación cuando más del 50% de los pacientes inician HD con un KrU > 3 ml/min¹⁰.

Autores como Kalantar-Zadeh et al.^{10,11}, en EE. UU., o Teruel et al.¹², en España, han publicado su experiencia con 2 sesiones de HD por semana en pacientes incidentes. Con esta modalidad consiguen preservar la FRR y tasas de supervivencia similares a las obtenidas con la HD convencional. Ello podría explicarse porque el Kr tuviera un peso clínico mayor que el Kd⁸, ya que la FRR, además del mantenimiento de la homeostasis del medio interno, contribuye a la producción de vitamina D y de eritropoyetina^{13,14}, y a la depuración de toxinas urémicas ligadas a proteínas, las cuales son pobremente dializadas^{14,15}. Podemos decir que la correlación entre la FRR y la supervivencia es fuerte y consistente, además de desempeñar un papel crucial en la adecuación de la diálisis^{1,9,16}.

Actualmente se cuestiona el número de sesiones con las que un paciente debe iniciar la HD^{8,17-19}. La HD progresiva es una opción de inicio de HD adaptada a la FRR, donde la frecuencia se incrementa conforme declina el volumen diario de diuresis^{8,17-19}.

El estudio «Evaluación de la seguridad y efectividad de la hemoDiálisis Progresiva en Pacientes Incidentes» (DiPPI)²⁰ pretende determinar si iniciar HD con una sesión por semana reduce la mortalidad en pacientes incidentes y su influencia en la morbilidad (hospitalizaciones), parámetros clínicos, calidad de vida y eficiencia comparada con aquellos pacientes que inician TRS con la modalidad de HD convencional.

Método y diseño del estudio

Diseño

Estudio clínico prospectivo, multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado con la práctica clínica habitual, basada en iniciar HD con 3 sesiones por semana (grupo control).

Intervención

Consiste en reducir la frecuencia o número de sesiones semanales con las que los pacientes inician la HD. El grupo experimental iniciará una sesión/semana para progresar a 2 y posteriormente a 3 sesiones/semana según criterios de progresión.

DiPPI no utiliza medicamentos ni placebos, y los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento no entrañan riesgo para la seguridad de los sujetos, al ser similares a los de la práctica clínica habitual. Por ello se considera un «ensayo clínico de bajo nivel de intervención». Además es una «investigación clínica sin ánimo comercial», pues ha sido diseñada directamente por los promotores e investigadores principales, sin ninguna aportación de la industria.

Participantes

Unidades hospitalarias y centros de HD ambulatorios de distintos ámbitos. Incluirá solo a pacientes incidentes. Los pacientes ingresados por problemas intercurrentes permanecerán en el grupo asignado del estudio y serán evaluados de acuerdo con su aleatorización.

Criterios de inclusión

- Mayores de 18 años, con enfermedad renal crónica (ERC) estadio 5 que hayan elegido HD como modalidad de tratamiento.
- FRR medida por KrU²¹ \geq 4 ml/min/1,73m². En general se recomienda no comenzar HD con un KrU > 7.
- Firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Inicio urgente o no programado de HD. Se entiende como aquel que no permite la recogida de orina de 24 horas previas a la primera sesión, o que no la tuviera recogida en los 30 días anteriores.
- Pacientes prevalentes en otras modalidades de TRS.
- Enfermedades asociadas: neoplasia activa, síndrome cardiorrenal o hepatorenal, enfermedad inflamatoria activa, enfermedad cardiovascular definida como insuficiencia cardíaca clase IV de la HYHA, angina inestable, o cardiopatía isquémica con ingreso en los 3 meses anteriores.

Criterios de progresión

Los pacientes en el grupo experimental aumentarán de una a 2 sesiones semanales, en caso de cumplir alguno de los siguientes criterios:

- Descenso del KrU²¹ (inferior a 4 y superior a 2,5 ml/min/1,73m²). Este descenso deberá ser confirmado en la siguiente analítica obtenida en el mes siguiente. Ganancia de peso intersesión (semanal) que conlleve tasas de ultrafiltración superiores a 13 ml/kg/hora, mantenido durante 3 semanas.
- Evento clínico que requiera sesiones no programadas (más de una) para su resolución.

Los pacientes con 2 sesiones por semana pasarán a HD convencional si:

- KrU²¹ menor de 2,5 ml/min/1,73m², y/o estándar Kt/V inferior a 2,1 semanal. Este descenso deberá ser confirmado en la siguiente analítica obtenida en el mes siguiente.
- Ganancia de peso intersesión que condiciona una tasa de ultrafiltración superior a 13 ml/kg/hora, mantenido durante 3 sesiones.
- Evento clínico que requiera sesiones no programadas para su resolución

Cronograma para los participantes

- Periodo de reclutamiento: 18 meses a partir de la inclusión del primer paciente. Los pacientes seleccionados como candidatos se registrarán en el formulario de pacientes ([anexo](#))

Tabla 1 – Organigrama de visitas del estudio

	Variables	Visita selección	Visita basal	Visita mensual ^a	Visita trimestral	Visita anual	Visita fin seguimiento
Criterios inclusión y exclusión	Punto 2	X					
Consentimiento informado	Anexo 3	X					
Registro de datos demográficos			X				
Registro de datos comorbilidad	Índice de Chalon, insuficiencia cardiaca		X				
	Enf. cardiovascular						
	E. cerebrovascular						
	E. vascular periférica						
	Enf. pulmonar crónica						
	Enf. hepática						
	Otras						
Registro de etiología de ERC	Código EDTA		X				
Ingresos hospitalarios	Número de ingresos			HDP	X		X
	Días de ingreso						
	Causa de ingreso						
Datos referentes a la técnica	Número de sesiones			X	X		X
	Tiempo efectivo						
	Acceso vascular						
	Peso seco y tensión arterial						
	Ganancia de peso						
	KT/Vstad						
Función renal residual	Volumen orina de 24 h (en ml), urea, creatinina, ácido úrico, en sangre y en orina (mg/dl).		X	X	X		X
	Proteinuria en g/24 h						
	Peso, talla y KrU (en ml/min/1,73 my)						
Bioimpedancia	Volumen de distribución de urea (en litros). Índice magro (LTI) e Índice graso (FTI) (ambos en kg/m ²)		X	HDP	X		X
	Estado de sobrehidratación pre y postHD (en litros)						
Estado ácido-base y electrolítico	pH del bicarbonato y del potasio en sangre prediálisis		X	HDP	X		X
Parámetros eritropoyéticos	Hemoglobina (Hb) y la dosis de agentes estimulantes de la eritropoyesis e índice de resistencia		X	HDP	X		X
Parámetros del metabolismo óseo-mineral	Valor sérico de la PTH, fósforo, calcio y magnesio (mg/dl).		X		X		X
Parámetros nutrición-inflamación	Valor sérico, proteínas totales, albúmina, b2microglobulina, PCR y transferrina.		X		X		X
Parámetros férricos	Hierro sérico (Fe), del índice de saturación de la transferrina (TSAT) y de la ferritina sérica.		X		X		X
Calidad de vida	Kidney Disease and Quality of Life (KDQOL36 US Spanish)		X		X		X
Tratamiento habitual	Fármacos y dosis de antihipertensivos, diuréticos, bicarbonato, quelantes del P, calcimiméticos, análogos de la vitamina D		X		X		X
Ecocardiograma	Fracción de eyección (%FE) de la masa ventricular izquierda (MVI/m ²)		X			X	X

En los datos referentes a la técnica, cuando existan varios parámetros (por ejemplo TA, ganancia de peso, etc.) se registrará solo el valor de la sesión en la que se obtengan las mediciones analíticas en dicha visita.

- 1). Si cumplen los criterios de elegibilidad y firman el consentimiento informado se procederá a su aleatorización.
- Periodo de seguimiento: 24 meses. En él se realizarán las determinaciones bioquímicas y las pruebas diagnósticas con la periodicidad que figura en el calendario de visitas (tabla 1). Los pacientes del grupo experimental, cuando progresen a 3 sesiones/semana, realizarán las mismas visitas que el grupo control. El esquema de trabajo queda definido en la tabla 1.
 - Retirada del estudio: cualquier paciente será retirado por: recuperación de la FR, trasplante renal, pérdida de seguimiento, salida del programa y retirada del consentimiento. En estos casos se realizará la visita de fin de seguimiento y no se realizará ningún reemplazo.

Objetivos

Objetivo primario

- Supervivencia. Tiempo de estudio: 2 años.

Objetivos secundarios

- Hospitalizaciones por cualquier causa. Tiempo de estudio: 2 años.
- Preservación de la FRR. Tiempo de estudio: 2 años.
- Reducción del índice de filtrado glomerular (IFG) y de la función tubular.
- Volumen diurético medio y porcentaje de pacientes en anuria (volumen \leq 200 ml/día) en 2 mediciones consecutivas.
- Parámetros de adecuación. Tiempo de estudio: 3, 6, 12 meses y 2 años.
- Control de la anemia. Pacientes con niveles de hemoglobina en rango terapéutico (en %) y niveles medios del índice de resistencia a la eritropoyetina (IRE en UI/kg/semana).
- Control del metabolismo óseo-mineral. Niveles medios de calcio, fósforo y de hormona paratiroidea intacta y porcentaje de pacientes con niveles en rango terapéutico.
- Control de la cardiopatía específica. Tiempo de estudio: 12 y 24 meses. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Porcentaje de pacientes con un índice de masa ventricular izquierda (IMVI) ajustado a superficie corporal \geq 125 g/my, o con derrame pericárdico.
- Control de la calidad de vida. Puntuación obtenida en la encuesta validada Kidney Disease and Quality of Life (KDQOL³⁶ SF).
- Coste efectividad de la intervención: expresado como incremento del coste por año adicional ganado, ajustado a la calidad de vida.

Tamaño de la muestra

Fue calculado para detectar diferencias en el contraste de la hipótesis nula H_0 : la ratio entre las medianas del tiempo

de supervivencia es no inferior al límite de no inferioridad, mediante una prueba log-rank para 2 muestras independientes (de no inferioridad en una función de supervivencia exponencial). Para ello es necesario incluir en el estudio 152 pacientes, con una aleatorización 1:1, es decir 76 pacientes en cada grupo, asumiendo los siguientes parámetros:

- Período de inclusión de 18 meses.
- Duración máxima del período de seguimiento de 24 meses.
- Mediana de supervivencia en el grupo de HD convencional de 74 meses.
- Mediana del tiempo hasta la censura de 12 meses.
- Límite de no-inferioridad de 4 meses.
- Error tipo I 5% (significación).
- Error tipo II 20% (potencia).

Aleatorización

Se ha diseñado una lista única centralizada. Cuenta con 152 códigos de aleatorización (tamaño muestral) y 24 adicionales por si se incluyeran más pacientes. Tiene 2 estratos: según la edad ($>$ o $<$ 75 años), y según el KrU basal (\geq o $<$ 5,5 ml/min/1,73m²). Esta aleatorización está balanceada cada 6 participantes.

El investigador responsable de cada centro solicitará formalmente la aleatorización a la oficina de investigación clínica (C.R.O. Delos Clinical) mediante el anexo 1.

Prescripción centralizada de la dosis de diálisis

Cada paciente recibirá una «prescripción centralizada» de la dosis. Se basará en el eKt/V necesario de acuerdo con la KrU de cada paciente, para obtener un EKRU de 12-KrU ml/min/1,73 m² en una HD semanal y una stdKt/V de 2,3 volúmenes semanales para 2 veces, según lo publicado por Casino y Basile²². Todos los cálculos relacionados con el modelo cinético de urea (UKM) se basan en la herramienta de prescripción²³ y el software Solute-Solver²⁴. El grupo control recibirá una dosis de spKt/V de 1,4 por sesión, descuidando la FRR¹.

Nota: las KDOQI1 sugieren un stdKt/V = 2,3 volúmenes semanales para programas de HD diferentes a 3 veces por semana HD. Pero ellos no mencionaron el horario de una vez a la semana. Por lo tanto, adoptamos el objetivo variable sugerido recientemente para EKRU como una guía para el programa de una semana, que parece estar de acuerdo con nuestra experiencia empírica.

Variables

Los datos se obtendrán de la historia clínica del paciente. Los investigadores rellenarán el cuaderno de recogida de datos electrónico (CRDe) en los periodos previstos.

Datos demográficos, clínicos y pruebas realizadas. Las determinaciones bioquímicas, las pruebas diagnósticas y su periodicidad figuran en la tabla 1, y son las recomendadas habitualmente en las guías para estos pacientes.

Supervivencia. Se determinará el tiempo de seguimiento en días. Será la diferencia desde la fecha del fin de seguimiento y la fecha de la visita basal. Los eventos se contabilizarán como

fallecimientos (seguimiento inferior a 24 meses) o como fin de seguimiento (24 meses).

Hospitalizaciones. Se registrará su número y días en cada uno de ellos. Se consideran motivos de ingreso: las infecciones, las relacionadas con el acceso vascular (realización, reparación, sustitución, trombosis o sangrados), por enfermedad cardíaca, sangrado gastrointestinal u otras.

Preservación de la FRR. El IFG (en ml/min) se calculará por la semisuma del aclaramiento de urea y de creatinina, y la función tubular por medio de la excreción fraccionada de fósforo, ácido úrico y potasio.

Control de la anemia. Se medirá la hemoglobina (en g/dl) y dosis de agentes estimulantes de la eritropoyesis (en UI).

Control del metabolismo óseo-mineral. Se medirá el calcio, el fósforo (ambos en mg/dl) y la PTH intacta (en pg/dl).

Control de la cardiopatía específica. Se medirá la FEVI (en %), el IMVI (en g/my) y la existencia de derrame pericárdico.

Calidad de vida. Se medirán los ítems de la encuesta KDQOL'36 SF.

Coste efectividad de la intervención. A cada paciente se le calculará los costes durante el seguimiento. Se contabilizarán como costes: las sesiones realizadas, a razón de 201€ cada una, el transporte sanitario, a 20€ por sesión, y los ingresos hospitalarios a 498€ por día de ingreso²⁵. Estas tarifas no reflejarán los costes, ni los precios que se pagan por cada prestación. Tampoco serán representativas de todos los hospitales participantes. Sin embargo, utilizados como ratios permitirán

calcular qué modalidad de inicio de HD es menos costosa, y por ello más eficiente.

Tiempos de permanencia (Tp) en HD progresiva. Cada paciente en modalidad de HD progresiva será registrado y se medirá el tiempo desde el inicio en el estudio y su progresión a 2 sesiones por semana (Tp en una sesión HD/semana en días) y el tiempo desde que pasa a 2 sesiones hasta su pase a HD convencional o fin del estudio (Tp en 2 sesiones HD/semana en días). Así mismo se registrará y medirá el tiempo desde el inicio hasta su pase a HD convencional o fin del estudio (Tp en HD progresiva en días).

Métodos estadísticos

Población a analizar

Todos los pacientes incluidos en el estudio, independientemente de su periodo de seguimiento, es decir, la población del estudio es por intención de tratar.

Análisis intermedio

Se analizarán todos los objetivos a todos los pacientes cuando alcancen los 12 meses de seguimiento. En este análisis, metodología y variables serán igual que el análisis de resultados realizado al completar el fin de seguimiento (fig. 1).

Análisis descriptivo

Se evaluarán todas las variables recogidas en la visita basal. Las cualitativas se expresarán en porcentajes y para

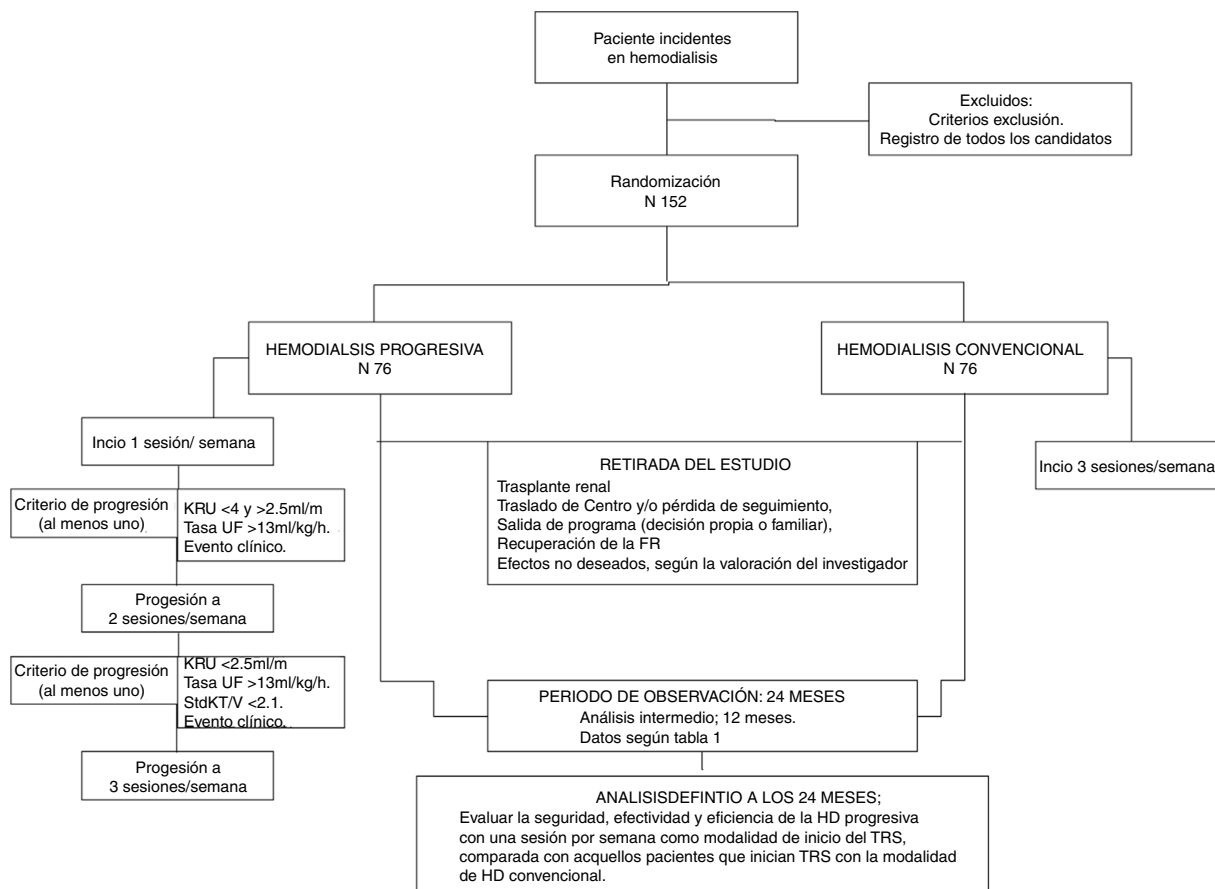


Figura 1 – Timeline.

valorar sus diferencias se realizará la prueba de Ji-cuadrado o el test estadístico de Pearson, si no se cumple la distribución de frecuencias observadas. Las variables cuantitativas se expresarán con la media, mediana, desviación estándar y recorrido intercuartílico, y para valorar sus diferencias se realizará la «t» de Student o el test de Mann-Whitney si no se cumple la distribución normal. Tendrán un nivel de significación del 5% y una potencia del 80% para la consecución de los objetivos.

Objetivo primario

Análisis de la supervivencia. Se medirá mediante un análisis bivariable o test de Kaplan-Meier. La diferencia entre la media y la mediana del tiempo de supervivencia, entre ambas ramas del estudio, se analizará mediante test de log-rank. Se realizará un análisis multivariante o regresión multivariante de Cox para valorar la contribución real de la intervención (HD progresiva) y/o de cualquier variable que afecte a la supervivencia.

Objetivos secundarios

Análisis de los ingresos hospitalarios. En cada grupo se calculará el valor medio del número y días de ingresos. La diferencia entre las medias se evaluará mediante la «t» de Student o su alternativa no paramétrica de Mann-Whitney.

Análisis de la FRR. La evolución del IFG, de la función tubular y del volumen de orina/24 horas durante el seguimiento respecto al basal se comparará mediante la prueba de Wilcoxon. El tiempo de mantenimiento de la FRR (volumen ≥ 200 ml/día) se evaluará mediante técnica de Kaplan-Meier. Para valorar las diferencias entre la media y la mediana se realizará el test de log-rank. Para comparar la tasa de pacientes (en %) con un volumen ≤ 200 ml/día al final del seguimiento se realizará la prueba Ji-cuadrado o el test estadístico de Pearson, según las distribución de proporciones observadas.

Otros parámetros analíticos. Para comparar el porcentaje de pacientes con hemoglobina $< 10,5$ g/dl, o de calcio, fósforo y de la PTH en rango terapéutico (en cada rama del estudio) se realizará la prueba de Ji-cuadrado o el test de Pearson, si no se cumple la distribución de frecuencias. Las diferencias entre niveles medios del índice de resistencia a la eritropoyetina, de calcio, fósforo y de la PTH intacta se evaluarán mediante la «t» de Student o su alternativa no paramétrica de Mann-Whitney.

Datos funcionales. Las diferencias en la FEVI, en el IMVI, en los ítems del cuestionario de calidad de vida y en el cálculo de la eficiencia (en cada rama del estudio) se evaluarán mediante la «t» de Student o su alternativa no paramétrica de Mann-Whitney. Para valorar la diferencia en la existencia de derrame pericárdico se realizará la prueba de Ji-cuadrado o el test de Pearson, si no se cumple la distribución de frecuencias observadas.

Controles de seguridad

Durante el seguimiento, y especialmente en el grupo experimental, se prestará atención a la sobrecarga de volumen, a la hiperpotasemia y a la acidosis metabólica, tal y como aconseja la práctica clínica habitual. La bioimpedancia mensual en los pacientes en HD progresiva, y trimestral en el grupo control,

ayudará al cálculo del peso seco y a descartar la sobrehidratación. Para el control del potasio y de la acidosis metabólica los investigadores pueden realizar un control de ambos parámetros en el periodo intermensual.

El ensayo se realizará de acuerdo con su protocolo²², con las Guías de buena práctica clínica y con los requerimientos legales aplicables en cada país con centros participantes. La confidencialidad de los datos se llevará a cabo de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y el Real Decreto 1720/2007.

Discusión

El tránsito desde el estadio 5 no dependiente de diálisis al TRS es un momento crucial, tanto para el paciente como para el nefrólogo. Se debe elegir, entre otras, 3 cosas: cuándo y cómo iniciar el TRS y la cuantía de depuración extrarrenal que debemos aportar. A pesar de no existir estudios controlados que lo avalen, ha habido una tendencia al inicio precoz del TRS¹. Así, en EE. UU. más del 50% de los pacientes en la actualidad comienzan con un $KrU > 3$ ml/min/1,73m², sin que esto haya reducido la morbimortalidad¹⁰.

Un inicio de diálisis progresivo, definido como el aumento gradual de la dosis a medida que disminuye la FRR, tiene como objetivo mantener constante el aclaramiento total de solutos (Kr y Kd). En peritoneal ya se propuso en sus primeras directrices sobre adecuación²⁶, y en la actualidad está fuertemente implementada. Así, en algunos países el 30% de pacientes inician con uno o 2 intercambios/día, o con 3 o 4 sesiones/semana de DP automatizada²⁷, y esto sucede a pesar de que los estudios sobre DP incremental son limitados, con escaso número de pacientes, monocéntricos y no aleatorizados²⁷.

La HD progresiva o incremental también ha adquirido cierta importancia en los últimos años. Realizada sin fines económicos, ha mostrado resultados esperanzadores en el mantenimiento de la FRR, y con supervivencia similares a la HD convencional¹⁰⁻¹³. De hecho, la guía 3.2 de las KDOQI¹ permite reducir la dosis semanal en pacientes con un KrU mayor de 3 ml/min/1,73m². En estos casos se establece como objetivo un aclaramiento continuo de 2,3 volúmenes semanales, expresados en términos stdKt/v, o un EKRU de 12-KrU ml/min, corregidos ambos para un volumen de 35l^{2,22}. Estas recomendaciones se basan en la fuerte correlación existente entre la FRR y la supervivencia⁹, y en su contribución al control del volumen y a la eliminación de solutos unidos a proteínas por secreción tubular^{28,29}. Conviene recordar que estas últimas son escasamente dializadas con las técnicas actuales, aunque aumentemos la frecuencia^{29,30}.

Los estudios publicados sobre la HD incremental sin embargo son observacionales, y sus resultados deben tomarse con cautela. La pauta de inicio en la mayoría de ellos ha sido de 2 sesiones¹⁰⁻¹². Podríamos concluir que hoy por hoy no existe evidencia suficiente que indique qué pauta, dosis o frecuencia deben recibir los pacientes incidentes en HD con FRR.

Basándonos en experiencias previas^{22,31}, y de acuerdo con algunos autores^{19,21} en DiPPI, hemos planteado comenzar con una sola sesión semanal y aumentar a 2 y de 2 a 3 al disminuir la FRR. Aunque parece atrevido, es más lógico transitar de forma gradual desde el estadio 5 noD al estadio

5HD. Esperamos obtener la misma supervivencia e igual tasa de complicaciones a los 2 años. De corroborarse esta modalidad de inicio como eficaz y segura, permitirá reducir a muchos pacientes incidentes su número de sesiones. Así, si uno de cada 4 pacientes incidentes en HD en España lo hiciera de forma progresiva se «evitarían» 76.000 sesiones, con sus respectivos desplazamientos, y los costes disminuirían en más de 21 millones de euros anuales.

El diseño metodológico fue cuidadosamente considerado. En principio se optó por un diseño observacional de cohortes, controlando el sesgo de selección mediante un pareamiento por puntuación de propensión (*propensity score match* en inglés). Este método debe contar con variables suficientes para evitar sesgos, lo que implica un grupo control numeroso para poder encontrar pacientes pareados. Pero con ello no se eliminan los «factores de confusión residual», amenaza en cualquier estudio observacional. Un estudio aleatorizado y controlado tiene un mínimo sesgo y aporta el mayor nivel de evidencia, aunque presenta dificultades notables: menor potencia, selección de pacientes que produce la aleatorización (puede que no sea representativa de la población en HD), o desajustes entre ambos grupos en alguna variable clave. Creemos que el cálculo muestral y la aleatorización por bloques han minimizado estos inconvenientes y permitirán responder a la hipótesis planteada. No tiene enmascaramiento por la dificultad obvia que supone enmascarar las sesiones.

Posiblemente DiPPI sea igual de necesario que estudios como HEMO³², IDEAL³³ o los derivados del FHN⁴⁻⁶, y sus resultados tendrán la misma trascendencia. Pero al tratarse de un estudio no comercial no existe financiación para la inclusión de pacientes. Evitar la infradiálisis es un objetivo tan importante como sobredializar, y este ensayo clínico tratará de demostrar si hay diferencia entre la HD progresiva y la HD a dosis fija 3 veces por semana en pacientes incidentes. Los beneficios potenciales y el ahorro económico hacen que las razones para llevar a cabo un esfuerzo por parte de todos sean evidentes. Si estás interesado en este tema o valoras la posibilidad de participar en el estudio, te facilitaremos toda la información necesaria.

Abreviaturas

CRDe: cuaderno de recogida de datos electrónico; DiPPI: diálisis incremental en pacientes incidentes (acrónimo del estudio); ERC: enfermedad renal crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FRR: función renal residual; HD: hemodiálisis; IFG: índice de filtrado glomerular; IMVI: índice de masa ventricular izquierda; IRE: índice de resistencia a la eritropoyetina, Kd: aclaramiento dialítico; KDOQI: *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*; KDQOL³⁶: *Kidney Disease and Quality of Life*; Kr: aclaramiento renal; KrU: aclaramiento renal de urea; stdKt/v: estándar Kt/v; TRS: tratamiento renal sustitutivo.

Comité ético y avales

Dictamen favorable del Comité Ético y de Investigación del Complejo Hospitalario de Cáceres. Avalado por la Consejería de Sanidad y Políticas Sociales de la Junta de Extremadura y

por la Sociedad Española de Nefrología. Esponsorizado por la Fundación para la Formación e Investigación de los Profesionales de la Salud de Extremadura (FundSalud), dependiente de la Consejería de Sanidad de la Junta de Extremadura.

Contribución de los autores

Todos los autores han contribuido de forma activa en el diseño del estudio, en su metodología y en la escritura del manuscrito.

Financiación

En la actualidad el proyecto cuenta con una ayuda proporcionada por Fundación Liberbank de 10.000 euros netos, vehiculados a través de FundeSalud.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores manifiesta tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

A los doctores J.L. Teruel y F. Maduell por su inestimable colaboración en la metodología y el diseño del estudio.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j.nefro.2018.07.010.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis.* 2015;66:884-930.
2. Chan CT, Covic A, Craig JC, Davenport A, Kasiske BL, Kuhlmann MK, et al. Novel techniques and innovation in blood purification: A clinical update from *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*. *Kidney Int.* 2013;83:359-71.
3. Foley RN, Chen SC, Solid CA, Gilbertson DT, Collins AJ. Early mortality in patients starting dialysis appears to go unregistered. *Kidney Int.* 2014;86:392-8.
4. Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, Daugirdas JT, Eggers PW, Klinger AS, et al. Frequent Hemodialysis Network (FHN) Trials Group. Long-Term effects of frequent in-center hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:1830-6.
5. Rocco MV, Daugirdas JT, Greene T, Lockridge RS, Chan C, Pierratos A, et al. Long-term effects of frequent nocturnal hemodialysis on mortality: The Frequent Hemodialysis Network (FHN) nocturnal trial. *Am J Kidney Dis.* 2015;66:459-68.
6. Suri RS, Larive B, Sherer S, Eggers P, Gassman J, James SH, et al. Risk of vascular access complications with frequent hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:498-505, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2012060595>.
7. Daugirdas JT, Greene T, Rocco MV, Kaysen GA, Depner TA, Levin NW, et al. Effect of frequent hemodialysis on residual kidney function. *Kidney Int.* 2013;83:949-58, doi: 10.1038/ki.2012.457.

8. Casino FG, Basile C. The variable target model: A paradigm shift in the incremental haemodialysis prescription. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:182-90.
9. Termorshuizen F, Dekker FW, van Manen JG, et al. 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.
10. Obi Y, Streja E, Rhee CM, et al. Incremental hemodialysis, residual kidney function, and mortality risk in incident dialysis patients: A cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2016;68:256-65.
11. Zhang M, Wang M, Li H, Yu P, Yuan L, Hao C, et al. Association of initial twice-weekly hemodialysis treatment with preservation of residual kidney function in ESRD patients. *Am J Nephrol.* 2014;40:140-50, doi: 10.1159/000365819.
12. Fernández M, Teruel JL. Incremental hemodialysis schedule at the start of renal replacement therapy. *Nefrologia.* 2017;37:1-4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.08.002>.
13. Vilar E, Wellsted D, Chandna SM, Greenwood RN, Farrington K. Residual renal function improves outcome in incremental haemodialysis despite reduced dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:2502-10, doi: 10.1093/ndt/gfp071.
14. Mathew AT, Fishbane S, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Preservation of residual kidney function in hemodialysis patients: Reviving an old concept. *Kidney Int.* 2016;90:262-71.
15. Patel N, Hu SL. Preserving residual renal function in dialysis: What we know. *Semin Dial.* 2015;28:250-8.
16. Shafi T1, Jaar BG, Plantinga LC, Fink NE, Sadler JH, Parekh RS, et al. Association of residual urine output with mortality, quality of life, and inflammation in incident hemodialysis patients: the Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease (CHOICE) Study. *Am J Kidney Dis.* 2010;56:348-58, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.03.020>.
17. Libetta C, Nissani P, Dal Canton A. Progressive hemodialysis: Is it the future? *Semin Dial.* 2016;29:179-83. <https://doi.org/10.1111/sdi.12455>
18. Toth-Manikowski SM, Shafi T. Hemodialysis prescription for incident patients: Twice seems nice, but is it incremental. *Am J Kidney Dis.* 2016;68:180-3.
19. Wong J, Vilar E, Davenport A, Farrington K. Incremental haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:1639-48, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfv231>.
20. Incremental haemodialysis in Incident Patients (IHDIP)“en la U.S. National Library of Medicine [consultado 4 Ago 2017]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03239808>.
21. Obi Y, Kalantar-Zadeh K, Streja E, Daugirdas JT. Prediction equation for calculating residual kidney urea clearance using urine collections for different hemodialysis treatment frequencies and interdialytic intervals. *Nephrol Dial Transplant.* 2017, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfw473>, 2018;33:530-9.
22. Casino F, Basile C. How to set the stage for a full-fledged clinical trial testing ‘incremental haemodialysis’. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33:1-8, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfx225>, 1003-9.
23. Casino FG, Basile C. A user-friendly tool for incremental haemodialysis prescription. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33:1046-53, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfx343>.
24. Daugirdas JT, Depner TA, Greene T, et al. Solute-solver: A web-based tool for modeling urea kinetics for a broad range of hemodialysis schedules in multiple patients. *Am J Kidney Dis.* 2009;54:798-809.
25. Rebollo-Rubio A, Morales-Asencio JM, Pons-Raventos ME, Mansilla-Francisco JM. Grupo de gestión de la calidad de la Sociedad Española de Nefrología. Multicentre study of haemodialysis costs. *Nefrologia.* 2011;31:299-307, <http://dx.doi.org/10.1159/000365819>.
26. National Kidney Foundation NKF-DOQI clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy. *Am J Kidney Dis.* 1997;30 3 Suppl 2:S67-136.
27. Neri L, Viglino G, Marinangeli G, Rocca AR, Laudon A, Ragusa A, et al., Peritoneal Dialysis Study Group of Italian Society of Nephrology. Incremental start to PD as experienced in Italy: Results of censuses carried out from 2005 to 2014. *J Nephrol.* 2017;30:593-9, <http://dx.doi.org/10.1007/s40620-017-0403-0>.
28. Meyer TW, Peattie JW, Miller JD, Dinh DC, Recht NS, Walther JL, et al. Increasing the clearance of protein-bound solutes by addition of a sorbent to the dialysate. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:868-74.
29. Tammy L, Sirich TL, Funk BA, Plummer NS, Hostetter TH, Meyer TW. Prominent accumulation in hemodialysis patients of solutes normally cleared by tubular secretion. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:615-22.
30. Sirich TL, Fong K, Larive B, et al. Limited reduction in uremic solute concentrations with increased dialysis frequency and time in the Frequent Hemodialysis Network Daily Trial. *Kidney Int.* 2017;91:1186-92.
31. González-Sanchidrián S, Deira J, Suárez MA. Progressive hemodialysis: Is it the future, or the present? *Seminars in Dialysis.* 2017;30:80.
32. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med.* 2002;347:2010-9.
33. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med.* 2010;363:609-19.