

¿Existe una asociación entre la tasa de filtrado glomerular estimado al inicio de hemodiálisis y la mortalidad de los pacientes con insuficiencia renal crónica?

Clark WF, Na Y, Rosansky S, et al. Association between estimated glomerular filtration rate at initiation of dialysis and mortality. *CMAJ* 2011;183(1):47-53.

Análisis crítico: **Beatriz Sánchez Sobrino**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Dec.11280

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Análisis retrospectivo de la población incidente en hemodiálisis (HD) en Canadá durante 10 años (desde 2001 hasta 2007), recogida en el *Canadian Organ Replacement Register* (incluidos el 92,3% de los pacientes del programa de HD en Canadá). Estudio de supervivencia comparativa entre inicio precoz y tardío de HD. Seguimiento hasta la muerte, trasplante o hasta el final del período de seguimiento (31 de diciembre de 2007).

■ Ámbito

- Registro de pacientes incidentes en tratamiento renal sustitutivo en Canadá.

■ Pacientes

- Se identificaron 29.178 pacientes mayores de 18 años que iniciaron HD como primera forma de tratamiento renal sustitutivo (domiciliaria o en centros sanitarios) entre 2001 y 2007. Se excluyeron 3.268 pacientes (11,2%) por no disponer del valor de creatinina al inicio de HD. La muestra final fue de 25.910 pacientes: 32,6% (n = 8.441) con inicio precoz de HD, definido como un filtrado glomerular estimado (FGe) superior a 10,5 ml/min/1,73 m² mediante ecuación MDRD-4 y 67,4% (n = 17.469) con inicio tardío de HD, definido como un FGe igual o inferior a 10,5 ml/min/1,73 m².

■ Enmascaramiento

- Las determinaciones del criterio de desenlace principal (muerte) y de la variable de exposición principal (FGe al inicio de HD) fueron independientes entre sí. La determinación de la causa de muerte no fue enmascarada para la tasa de FGe con que el paciente inició HD.

■ Evaluaciones

La información acerca de la variable de exposición (FGe al inicio de HD) y el desenlace (muerte) fue notificada al registro canadiense por los centros de HD en cada paciente al inicio de HD, posteriormente de

forma anual y por último al final del período de seguimiento (31 de diciembre de 2007). En varias variables faltó información correspondiente a algunos sujetos.

■ Variables de resultado

Tendencia evolutiva de la tasa de FGe con que se inicia HD en Canadá entre 2001 y 2007. Riesgo de muerte para ambos grupos a lo largo del seguimiento.

■ Estadística

Las variables continuas y las cualitativas se compararon con la prueba de *t* de Student o el test de Wilcoxon, y con la prueba de χ^2 , respectivamente.

La probabilidad de supervivencia acumulada se analizó mediante curvas de Kaplan-Meier; las razones de riesgos instantáneos (*hazard ratios* [HR]) de muerte a los 6, 12, 30, 36 meses y global y sus intervalos de confianza (IC) del 95% correspondientes se obtuvieron mediante regresión multivariante de riesgos proporcionales de Cox.

El modelo se ajustó para variables que pudieran ser factores de confusión: edad, sexo, origen étnico, enfermedad renal de base, tipo de acceso vascular (fístula o injerto frente a catéter venoso central), cifra de albúmina sérica, índice de comorbilidad de la enfermedad renal crónica avanzada, referencia tardía al nefrólogo y situación respecto al trasplante.

Se utilizó la regresión de Poisson para comparar tasa de incidencia de muerte (expresada como fallecidos por cada 1.000 pacientes/año en HD) entre inicio precoz o tardío con intervalos de 6 meses durante 3 años.

También se hizo un análisis de sensibilidad mediante análisis de probabilidad de similitud (*propensity scores*).

■ Promoción y conflicto de intereses

No se señala explícitamente la ausencia de soporte financiero para el estudio. Sólo un autor reconoce haber recibido apoyo económico de un organismo (American Renal Associates). El resto de los autores declara ausencia de conflictos de intereses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal

Tiempo mediano de seguimiento: 2,3 años. El FGe medio al inicio de HD fue de $15,5 \pm 7,7$ ml/min/1,73 m² para el grupo de inicio precoz y de $7,1 \pm 2,0$ ml/min/1,73 m² para el grupo de inicio tardío.

En comparación con los pacientes que iniciaron tardíamente la HD, los que la iniciaron de forma precoz fueron significativamente ($p < 0,001$) mayores, varones, blancos, mayor prevalencia de diabetes mellitus, enfermedad coronaria, vasculopatía periférica, enfermedad cerebrovascular, patología pulmonar y neoplasias malignas, se trasplantaron menos y el índice de comorbilidad de la enfermedad renal crónica avanzada fue más elevado. Las dos poblaciones fueron homogéneas en cuanto a su grupo étnico, albúmina sérica pre-HD, tipo de acceso vascular y prevalencia de hipertensión arterial.

Los pacientes con inicio tardío de HD habían sido enviados al nefrólogo más tarde que los que habían comenzado precozmente.

Curso evolutivo

En total, fallecieron 12.111 pacientes (53,3% de los pacientes con inicio precoz y 43,6% de los pacientes con inicio tardío). Sólo se determinó la causa de la muerte en el 73,6% del total de los fallecidos. No se objetivaron diferencias significativas en la causa del fallecimiento entre las dos cohortes.

Variable principal

Tendencia evolutiva de la tasa de FGe con que se inicia HD: entre 2001 y 2007, el FGe medio con el que iniciaron HD los pacientes aumentó un 10%, de $9,3 \pm 5,2$ a $10,2 \pm 7,1$ ml/min/1,73 m². Durante este período, la proporción de pacientes con inicio precoz de HD aumentó del 28% (IC 95%: 27 a 30%) al 36% (IC 95%: 34 a 37%).

Un tercio del total de la cohorte estudiada inició HD con FGe $> 10,5$ ml/min/1,73 m².

Análisis de supervivencia según inicio precoz o tardío de HD: la supervivencia acumulada a los 3 años fue menor ($p < 0,001$) en los pacientes con inicio precoz; esta diferencia se atenúa (aunque sigue siendo significativa, $p < 0,05$) tras ajustar para variables que estadísticamente pudieran ser factores de confusión: edad, sexo, patología cardiovascular asociada, diabetes mellitus, índice de comorbilidad.

El riesgo global de muerte fue significativamente mayor para los pacientes con inicio precoz de HD (HR: 1,48, IC 95%: 1,43 a 1,54). De forma similar, esta diferencia en el riesgo de mortalidad disminuye (HR: 1,18, IC 95%: 1,13 a 1,23), aunque permanece estadísticamente significativa, tras ajustar el modelo para factores de confusión.

La diferencia en el riesgo de mortalidad ajustado entre ambos grupos se estrecha tras el primer año de seguimiento, pero no llega a converger en ningún momento e incluso vuelve a aumentar a los dos años.

Tras tres años de seguimiento, se produjeron 27 muertes más por 1.000 pacientes/año en el grupo de inicio precoz.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El inicio precoz de la HD en los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada se asocia a un incremento del riesgo de muerte que no se explica en su totalidad por las diferencias en las características demográficas o las comorbilidades que presentan los pacientes.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Hasta la publicación del estudio IDEAL (*Initiating Dialysis Early and Late*), ensayo controlado y aleatorizado que mostró la ausencia de beneficio con el inicio precoz de HD¹, la evidencia acerca de con qué filtrado glomerular se debería iniciar HD provenía de estudios observacionales. Muchos de estos estudios mostraban una mejor supervivencia con el inicio precoz, que podría explicarse por el hecho de que los pacientes que iniciaban HD más tarde eran aquellos que fueron enviados tardíamente al nefrólogo, no se habían beneficiado de los cuidados en las consultas de enfermedad renal crónica y carecían de acceso vascular definitivo cuando comenzaban la HD².

En este estudio del registro canadiense, los pacientes que comenzaban HD más tarde presentaban un porcentaje significativamente superior de referencia tardía al nefrólogo respecto a los que iniciaban precozmente la HD, sin que este hecho suponga una desventaja para ellos en términos de supervivencia.

Sin embargo, encontramos salvedades a tener en cuenta en este estudio:

1. El diseño del estudio, observacional y retrospectivo, no permite establecer claramente una relación causal entre inicio precoz/tardío de HD y riesgo de muerte. Aunque se han incluido variables potenciales de confusión en el modelo estadístico multivariable y se realizaron análisis de probabilidad de similitud (*propensity score*) entre los dos grupos, no se garantiza que no haya variables importantes no incluidas (por ejemplo, no se ha determinado la función renal residual en cada grupo a lo largo del seguimiento) o que las variables incluidas no se hayan medido adecuadamente; en un 13% de los pacientes se desconoce la etiología de la enfermedad renal crónica y en un porcentaje no especificado de pacientes se desconoce su situación respecto a variables como la presencia de enfermedad coronaria, cerebrovascular, vasculopatía periférica, hipertensión arterial y diabetes mellitus.
2. No se ha especificado el porcentaje de pacientes que se perdieron a lo largo del seguimiento.
3. Los pacientes con inicio tardío han sobrevivido el tiempo suficiente para alcanzar un FGe inferior a 10,5 ml/min/1,73 m², lo que puede indicar que esta cohorte es más saludable y tiene menor riesgo de muerte («sesgo del tiempo inmortal»). Además, pudo producirse el llamado «sesgo debido al período de ventaja» (*lead-time bias*), por el que los pacientes con inicio precoz pueden tener una supervivencia mayor que los de inicio tardío al tener una función residual renal mayor. Para evitar estos sesgos, todos los pacientes deberían haber iniciado el estudio con una misma tasa de filtrado glomerular, antes de iniciar HD.
4. Un aspecto importante es el valor que tiene la creatinina sérica en el cálculo del FGe por la ecuación MDRD a la hora de decidir el inicio del tratamiento renal sustitutivo. Pacientes ancianos, diabéticos o desnutridos tienen niveles inferiores de creatinina y tasas de FGe falsamente elevadas. En el estudio no pudieron determinar el aclaramiento de creatinina directamente y, por lo tanto, no se pueden excluir errores en la clasificación de los pacientes debido a diferencias en la masa muscular.
5. Otra limitación importante del estudio es la posibilidad de confusión por indicación, ya que no se recogen signos ni síntomas de uremia, hiperpotasemia, sobrecarga de volumen u otros que pudieran presentar los pacientes y que pudieran ser determinantes a la hora de decidir iniciar la HD, independientemente de la tasa de filtrado glomerular.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Retrasar el inicio de la HD en pacientes asintomáticos no pone en peligro su supervivencia y puede conferirles beneficios: menor riesgo de muerte y mejor calidad de vida. Sin embargo, estas afirmaciones deben acogerse con prudencia porque pueden no ser aplicables a toda la población tratada, por las reservas metodológicas descritas. El tratamiento con diálisis debe iniciarse según criterios clínicos y no solo analíticos, y en este sentido es importante el seguimiento precoz de los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada por el nefrólogo, que sí ha demostrado mejorar la supervivencia.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Diálisis.

Tema: Inicio de tratamiento sustitutivo.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica. Diálisis. Mortalidad.

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil.

(GRADE -www.gradeworkinggroup.org- divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos: alta, moderada, baja y muy baja; y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of diálisis. *N Engl J Med* 2010;363:609-19.
2. Tattersall J. Is it really better to start dialysis as late as possible? *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2972-4.