Eficacia y efectividad del inicio precoz del tratamiento renal sustitutivo en la insuficiencia renal crónica avanzada

IA2009/01

INVESTIGACIÓN AVALIATIVA

avalia-t

Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia

XUNTA DE GALICIA

Eficacia y efectividad del inicio precoz del tratamiento renal sustitutivo en la insuficiencia renal crónica avanzada

IA2009/01

Santiago de Compostela, mayo de 2009

Dirección avalia-t

Teresa Cerdá Mota

Autores

Paula Cantero Muñoz

Alberto Ruano Raviña

Documentalistas

María Sobrido Prieto

María Ríos Neira

Proyecto de investigación financiado con cargo a la convocatoria de proyectos de evaluación de Tecnologías Sanitarias del Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica (I+D+I) y al Instituto de Salud Carlos III-Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación para el año 2008 y cofinanciado con Fondos FEDER (PI07/90232).

Para citar este informe:

Cantero Muñoz P, Ruano Raviña A. Eficacia y efectividad del inicio precoz del tratamiento renal sustitutivo en la insuficiencia renal crónica avanzada. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2009. Serie Avaliación de Tecnoloxías. Investigación avaliativa: IA2009/01.

Este informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia agradece al Dr. Alfonso Otero González, del Servio de Nefrología del Complexo Hospitalario de Ourense, al Dr. Domingo Sánchez-Guisande Jack, del Servicio de Nefrología del Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela y al Dr. Luis González Rodríguez, del Servicio de Nefrología del Complexo Hospitalario Universitario de Vigo, su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

Los revisores externos del documento no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones y recomendaciones finales, que son responsabilidad exclusiva de los autores.

El presente informe es propiedad de la Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia. Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Conflicto de intereses: el autor y los revisores externos declaran la ausencia de conflictos de interés en la elaboración del presente documento.

Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t

Dirección Xeral de Saúde Pública e Planificación

Consellería de Sanidade

San Lázaro, s/n

15781- Santiago de Compostela

Teléfono: 881 541831 Fax: 881 542854

Dirección electrónica: http://avalia-t.sergas.es

Correo electrónico: avalia-t@sergas.es

Depósito legal: C 2411-2009

ISBN: 978-84-453-4831-4

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS 5
GLOSARIO 7
LISTA DE TABLAS 9
LISTA DE FIGURAS 11
RESUMEN 13
SUMMARY 15

1. INTRODUCCIÓN 17

1.1. INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TERMINAL 17
1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TERMINAL 20
1.2.1. Incidencia 20
1.2.2. Prevalencia 21
1.2.3. Mortalidad, morbilidad y supervivencia 23
1.2.4. Etiología 24
1.3. INICIO DE LA TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA 25
1.4 HEMODIÁLISIS 26
1.5 DIÁLISIS PERITONEAL 27
1.6 COSTES DE LA DIÁLISIS 28

2. OBJETIVOS 31

3. MÉTODOS 33

3.1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA 33
3.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS 33
3.3. EXTRACCIÓN DE DATOS 35
3.4. VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS 35

4. RESULTADOS 37

4.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA 37
4.2. RESULTADOS DE LA EFICACIA/EFECTIVIDAD 38
4.2.1. Resultados de los estudios primarios incluidos en esta revisión 38
4.2.2. Resultados de ensayos clínicos en realización 45
4.2.3. Resultados de calidad de los estudios 45

5. DISCUSIÓN 47

5.1. DISCUSIÓN DEL MÉTODO 47
5.1.1. Discusión de la búsqueda 47
5.1.2. Discusión de los criterios de inclusión y exclusión 47
5.1.3. Discusión de la calidad de los estudios 49
5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS 49
5.2.1. Eficacia y efectividad del inicio precoz de la diálisis 49

6. CONCLUSIONES 57

7. RECOMENDACIONES 59

8. BIBLIOGRAFÍA 61

ANEXOS 67

ANEXO A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA 67
ANEXO B. TABLAS DE EVIDENCIA 70
ANEXO C. NIVELES DE CALIDAD DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA (US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE) 73
ANEXO D. RELACIÓN DE LOS ARTÍCULOS EXCLUIDOS 75

LISTA DE ABREVIATURAS

Clcr: aclaramiento de creatinina

DP: diálisis peritoneal

ERA-EDTA: *European Renal Association-European Dialysis and Trasplant Association*

ESRD: (*end-stage renal disease*) Insuficiencia Renal Crónica Terminal

GFR: filtración glomerular residual

HD: hemodiálisis

HF: hemofiltración

IRC: insuficiencia renal crónica

IRCT: insuficiencia renal crónica terminal

ml: mililitros

min: minutos

NKF: National Kidney Foundation

Pmp: pacientes por millón de habitantes

SEN: Sociedad Española de Nefrología

TRS: terapia renal sustitutiva

GLOSARIO

Aclaramiento: medida cuantitativa, expresada en mililitros/minuto. Tiempo en el cual los productos son eliminados de la sangre mediante diálisis.

Volumen de sangre o plasma o masa de un órgano del que se ha eliminado una sustancia por metabolismo o excreción en un tiempo dado; se expresa en unidades de volumen o de masa por unidad de tiempo. Puede expresarse también como relación entre la velocidad de excreción renal y la concentración plasmática (cantidad de sustancia eliminada por minuto en la orina dividido por la concentración sanguínea).

Albúmina sérica: proteína en la sangre que a menudo es monitorizada en los pacientes para determinar su estado nutricional.

BUN (Nitrógeno Ureico Sanguíneo): combinación de productos de desecho (nitrógeno y urea) en la sangre que normalmente se excreta por los riñones.

Creatinina sérica: marcador endógeno utilizado para estimar la función renal. Producto de desecho procedente del metabolismo de los músculos que normalmente es filtrado por los riñones y excretado en la orina o durante la diálisis en aquellas personas con insuficiencia renal. La medición de la creatinina es la manera más simple de monitorizar la función de los riñones.

Depuración de creatinina: resultado de filtrar y procesar cualquier sustancia presente en la sangre, hasta ser eliminada en la orina final, por este proceso el cuerpo se deshace de la sustancia en cuestión. En el caso de la creatinina se utiliza como estimación de la tasa de filtración glomerular porque ésta, la creatinina, sólo se filtra en los glomérulos, no se reabsorbe ni se secreta en los túbulos renales.

Enfermedad renal crónica oculta (ERCO): alteración de la función renal y proteinuria con o sin descenso del GFR (<60ml/min) o con descenso del GFR pero sin otra evidencia de alteración renal que no precisa depuración extrarrenal.

Enfermedad renal poliquística: enfermedad hereditaria que implica el desarrollo de quistes en tejido renal.

Fallo renal agudo: pérdida repentina y temporal de la función renal.

Filtración glomerular: proceso mediante el cual la sangre que fluye constantemente en las nefronas, se depura selectivamente de sustancias de diferentes características físicas y químicas, que en forma de líquido ultrafiltrado se colecta en el espacio urinario de la cápsula de Bowman.

Función renal residual: actividad renal que persiste tras el inicio de un tratamiento con diálisis.

Glomérulonefritis: inflamación (no debida a la infección) de los glomérulos (vasos sanguíneos del riñón donde la sangre se filtra para formar la orina).

Kt/V: Medida que indica la cantidad de toxinas que se han eliminado mediante la diálisis (aclaramiento × tiempo / volumen).

Pielonefritis: inflamación de la pelvis renal y del revestimiento del riñón cuya causa es normalmente una infección bacteriana.

RRU (Relación de reducción de urea): porcentaje basado en la cantidad de nitrógeno ureico sanguíneo que se ha eliminado durante el tratamiento de la diálisis. Indica la efectividad en la eliminación de la urea y de otros productos de desecho.

Sobrecarga de fluido: punto en el cual el fluido extra que hay en el cuerpo causa edemas, dificultades respiratorias o exceso de esfuerzo para el corazón.

Uremia: acumulación de sustancias tóxicas (procedentes de la orina) en la sangre y en los tejidos que, en condiciones normales, son eliminados por los riñones. Puede producir náuseas, pérdida de peso, hipertensión o problemas para dormir.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de IRC según la SEN (6) y la NKF (5) 19

Tabla 2. Porcentaje de pacientes que iniciaron TRS en España según las causas de enfermedad entre 2004 y 2007 24

Tabla 3. Resumen de los criterios de inicio de TRS recogidos en diferentes guías de práctica clínica 26

Tabla 4. Criterios de calidad para la valoración de los estudios 36

Tabla 5. Resumen de las características de los artículos incluidos 43

Tabla 6. Resultados de los estudios en función del valor de la función renal al inicio del tratamiento renal sustitutivo 44

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Evolución de la incidencia de la insuficiencia renal crónica en España (8). 20

Figura 2. Incidencia de la enfermedad renal en España según grupos de edad, para el año 2007 (9).....21

Figura 3. Evolución de la prevalencia de la insuficiencia renal crónica en España (9).....22

Figura 4. Modalidad de tratamiento de los pacientes prevalentes en España según grupos de edad para el año 2007 (9).....22

Figura 5. Prevalencia de la enfermedad renal en España según grupos de edad, para el año 2007 (9).....23

Figura 6. Evolución de la mortalidad en España en los últimos años (2001-2007) (9) 24

Figura 7. Diagrama de selección de artículos.....37

Figura 8. Calidad de los estudios según la escala específicamente diseñada.....46

RESUMEN

Introducción:

La insuficiencia renal crónica es una enfermedad progresiva con múltiples causas que degenera en fallo renal terminal, cuya consecuencia es la pérdida irreversible de la función renal, de manera que el paciente depende de forma permanente del tratamiento renal sustitutivo. Afecta sobre todo a la población de edad más avanzada, por lo que son admitidas a tratamiento personas cada vez con mayor edad. La decisión de los nefrólogos respecto al momento de iniciar la diálisis suele basarse en una combinación de síntomas urémicos, de parámetros de laboratorio, y de factores individuales. La mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan el inicio de la diálisis cuando la función renal cae por debajo de 15 o 10 ml/min y hay presencia de uremia o malnutrición, y en cualquier caso, de forma inmediata cuando la función renal es menor de 6 ml/min, aunque en la actualidad no existe un criterio objetivo y uniforme sobre el momento óptimo de iniciar el tratamiento renal sustitutivo.

Objetivos:

Analizar la influencia del momento del inicio de la diálisis en la morbilidad y mortalidad de los pacientes con insuficiencia renal crónica durante los primeros años de diálisis basándose en la función renal residual, así como valorar la influencia del inicio de la diálisis en la calidad de vida del paciente.

Métodos:

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica hasta febrero de 2009 en las siguientes bases de datos: (a) bases de datos especializadas en Revisiones Sistemáticas, tales como HTA (Health Technology Assessment), DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness), NHS EED (Economic Evaluation Database del National Health Service) y la Biblioteca Cochrane Plus, y (b) bases de datos generales, como Medline, Embase e ISI Web of Knowledge (Institute for Scientific Information).

También fueron consultadas las bases de datos del Instituto Nacional de Salud de EEUU (Clinicaltrials.gov), del Sistema de Salud del Reino Unido (National Research Register) y otros registros internacionales como CCT (Current Control Trials) o Center Watch. Para completar este proceso se realizó una búsqueda general en internet en páginas de calidad así como la revisión manual de la bibliografía referida en los estudios incluidos.

Dos revisores independientes revisaron y seleccionaron los artículos de manera independiente siguiendo unos criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos. Esta información se sintetizó en tablas de evidencia. La valoración de la calidad de los estudios fue realizada por ambos investigadores mediante el empleo de una escala específica adaptada especialmente para ello.

Resultados:

La búsqueda bibliográfica recuperó 1.463 estudios de los que se incluyeron 10 que cumplieron los criterios de selección. No se recuperó ningún ensayo clínico aleatorizado, presentando todos los estudios incluidos un diseño de cohortes. La mayoría de los estudios utilizan como criterio de clasificación de los pacientes un valor de función renal entre 7-10 ml/min, dos estudios utilizan un valor inferior (5 ml/min) y otros dos comparan diferentes rangos de función renal (<5, 5-10 y >10). Los estudios que utilizan puntos de corte más altos (GFR>10) al igual que los estudios que comparan diferentes rangos de función renal (<5, 5-10, >10), son partidarios del retraso en el inicio del tratamiento, mientras que los que utilizan valores inferiores (7-8) coinciden en apoyar su inicio precoz. El porcentaje de pacientes que inicia el tratamiento de

manera no programada llega a alcanzar valores del 57%, lo cual influye en los resultados de mortalidad, situación nutricional e ingreso o estancia hospitalaria. La influencia del momento del inicio del tratamiento dialítico en la calidad de vida de los pacientes fue evaluada únicamente por un estudio en el que se utilizó el cuestionario KDQOL-SF. Durante los primeros seis meses de tratamiento se observó una mejoría en la calidad de vida de ambos grupos, precoz y tardío, presentando el grupo de inicio precoz mejores puntuaciones, aunque estas diferencias desaparecieron al cabo de un año. La calidad de los estudios presentó una puntuación mediana de 5,9 y una puntuación media de 5,5 sobre un total de 10 puntos.

Discusión:

La mayoría de los estudios sugieren que el resultado de la diálisis está relacionado con la situación nutricional y el nivel de función renal en el que se inicia el tratamiento. Un inicio precoz mejoraría el estado nutricional, disminuiría las complicaciones cardiovasculares, la mortalidad en las fases más precoces así como los costes aunque no está exenta de riesgos, ya que expone al paciente a las complicaciones de la diálisis antes de lo necesario, como la peritonitis, riesgo de trombosis o a las restricciones en la dieta e ingesta de fluidos, generando un considerable impacto en su calidad de vida. En cuanto a la calidad de los estudios, la puntuación mediana obtenida de 5,9 puntos indica en general una calidad media-alta, aunque algunos estudios presentan una calidad bastante baja.

Conclusiones y recomendaciones:

El inicio precoz del tratamiento dialítico en la modalidad de hemodiálisis parece presentar peores resultados en comparación con la modalidad peritoneal, siendo la presencia o ausencia de diabetes y el sexo las variables que más influyen en los resultados. El estado de salud inicial del paciente o los cuidados prediálisis recibidos se muestran como factores más relevantes que el momento de inicio de diálisis, resaltando la importancia de un inicio programado del TRS. Se recomienda la realización de estudios de buena calidad metodológica para conocer en qué subgrupos de población seria beneficioso un inicio precoz del tratamiento, así como la realización de estudios que evalúen de manera rigurosa la calidad de vida de los pacientes que inician de modo precoz el TRS.

SUMMARY

Introduction:

Chronic renal failure is a progressive disease with multiple causes, which degenerates into end-stage renal disease and eventually leads to irreversible loss of kidney function, so that the patient comes to depend permanently on renal replacement therapy (RRT). It affects the oldest segment of the population in particular, with the result that increasingly older persons are admitted to treatment. Nephrologists' decision as to the time to initiate dialysis tends to be based on a combination of uraemic symptoms, laboratory parameters and individual factors. Most clinical practice guidelines recommend initiation of dialysis either when kidney function falls below 15 or 10 ml/min, and uraemia or malnutrition is present, or immediately in any case where kidney function is under 6 ml/min, though currently there is no objective, standard criterion defining the optimal time for initiating renal replacement therapy.

Objectives:

To analyse the influence of time of initiation of dialysis on morbidity and mortality of chronic renal failure sufferers during the first years of dialysis, on the basis of residual kidney function, and to assess the influence of initiation of dialysis on patients' quality of life.

Methods:

We conducted a systematic review of the scientific literature published until February 2009, targeting different databases, namely: (a) specialised systematic-review databases, such as HTA (Health Technology Assessment), DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness), NHS EED (National Health Service Economic Evaluation Database) and Cochrane Library Plus; and, (b) general databases, such as Medline, Embase and ISI Web of Knowledge (Institute for Scientific Information).

The databases of the US National Institutes of Health (Clinicaltrials.gov), the UK National Health Service (National Research Register) and other international registries, such as CCT (Current Control Trials) and Center Watch, were also consulted. To complete this process, we conducted a general search of quality Internet web pages and a manual review of the references cited in the studies included.

Two independent reviewers examined and selected the papers separately in accordance with pre-established inclusion and exclusion criteria. This information was summarised in evidence tables. Study quality was assessed by both researchers, using a specific scale specially adapted for the purpose.

Results:

The bibliographic search retrieved 1,463 studies. Of these, 10 that met the selection criteria were included. No randomised clinical trial was retrieved, and all the studies included had a cohort design. By way of patient classification criterion, most studies used a kidney function value of 7-10 ml/min, two studies used a lower value (5 ml/min), and a further two compared different kidney function ranges (<5, 5-10 and >10). Whereas studies that used the highest cut-off points (GFR>10) along with studies that compared different kidney function ranges (<5, 5-10, >10) were in favour of delaying initiation of treatment, studies that used lower values (7-8) coincided in supporting early initiation of therapy. The percentage of patients who initiated treatment on an unprogrammed basis rose as high as 57%, something that influenced outcomes in terms of mortality, nutritional status and hospital admission or stay. The influence of date of initiation of dialysis treatment on patients' quality of life was assessed by only one

study, in which the Kidney Disease and Quality of Life-Short Form (KDQOL-SF) questionnaire was used. During the first six months of treatment, an improvement was observed in the quality of life of both groups (i.e., early- and late-initiation), with the early-initiation group recording better scores, though these differences disappeared after the space of one year. Of a possible total of 10 points, study quality registered a median score of 5.9 and a mean score of 5.5.

Discussion:

Most studies suggest that the outcome of dialysis is linked to nutritional status and the level of kidney function at which treatment is initiated. Early initiation would improve nutritional status and would reduce cardiovascular complications, mortality in the earliest stages, as well as costs, though the treatment is not free of risk, since it exposes patients earlier than necessary to the complications of dialysis, such as peritonitis, risk of thrombosis or restrictions on diet and intake of fluids, thereby generating a considerable impact on their quality of life. Insofar as study quality is concerned, the median score obtained, namely, 5.9 points, indicates a medium-high quality overall, though some studies were of rather low quality.

Conclusions and recommendations:

Early initiation appears to have worse results in haemodialysis than in peritoneal dialysis, with gender and the presence or absence of diabetes being the variables that most influence outcomes. Patients' initial health status and any predialysis care received are shown to be more relevant factors than time of initiation of dialysis, thus highlighting the importance of a programmed initiation of RRT. Accordingly, there is a need for studies of good methodological quality to ascertain in which population subgroups early initiation of treatment would be beneficial, as well as studies that rigorously assess the quality of life of patients who initiate RRT early.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Insuficiencia renal crónica terminal

La insuficiencia renal crónica (IRC) y en especial el tratamiento renal sustitutivo cuando se alcanza la fase terminal, constituyen un problema de gran importancia sanitaria en los países desarrollados. Se trata de un deterioro progresivo, que empeora a un ritmo variable en función de la etiología de la enfermedad renal y del propio paciente. En sus fases avanzadas, aquellas que requieren tratamiento renal sustitutivo, el incremento de la prevalencia es considerable. La incidencia y prevalencia de la IRC han aumentado de forma progresiva generando un consumo importante de recursos sanitarios y costes bastante significativos. Si en el año 2004 más de un millón de personas en el mundo vivían gracias a un tratamiento renal sustitutivo, se estima que esta cifra se duplique en los próximos 10 años con los problemas socioeconómicos que este aumento conlleva (1).

Estudios observacionales han mostrado un incremento en la morbilidad, en la estancia hospitalaria y en los costes de los pacientes en estadios avanzados (IRC 3-4) que son remitidos de forma tardía a las consultas de nefrología. Según los resultados preliminares del estudio EPIRCE (epidemiología de la insuficiencia renal crónica en España), a finales del 2004, aproximadamente el 12,7% de la población adulta sufría algún grado de IRC, y el 5,7% tenía ya insuficiencia renal (GFR<60 ml/min: fases 3-5) en una población con una media de edad de 49 años (2). Además, se estima que aproximadamente un 20% de la población mayor de 60 años tiene IRC sin diagnosticar, ya sea porque no se efectúan controles de la función renal o porque presentan una enfermedad renal oculta, es decir, presentan enfermedad renal a pesar de que la creatinina sérica está dentro del rango normal (3).

La insuficiencia renal crónica (IRC) se define, de forma general, como un estado o situación clínica con múltiples causas, cuya consecuencia es la pérdida del número y funcionamiento de nefronas, que a menudo desemboca en la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), definida como el estado o situación clínica en la que se ha producido la pérdida irreversible de la función renal con una magnitud suficiente como para que el paciente dependa de forma permanente del tratamiento renal sustitutivo con el fin de evitar la uremia (4).

La "National Kidney Foundation" (NKF) define la insuficiencia renal crónica según dos criterios diagnósticos (5):

- Presencia de filtración glomerular determinada por el aclaramiento de creatinina (Clcr) menor a 60 ml/min/1.73 m^2 durante un tiempo ≥ 3 meses.
- Presencia de lesión renal con o sin descenso de filtración glomerular presente durante un tiempo ≥ 3 meses, confirmada directamente a partir de alteraciones histológicas en la biopsia, estudios de laboratorio o de imagen o bien indirectamente por la presencia de albuminuria, proteinuria o alteraciones en el sedimento urinario.

La IRC es una enfermedad progresiva que degenera en un fallo renal terminal (*kidney failure*), definido según la NKF por una filtración glomerular renal inferior a 15 ml/min/1.73m^2 y acompañado en la mayoría de los casos por síntomas de uremia o la necesidad de iniciar la terapia renal sustitutiva (diálisis o trasplante) para evitar las complicaciones que llevarían a la muerte del paciente. Define el término Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT) (ESRD, *end-stage renal disease*) como un término administrativo, que incluye a aquellos pacientes que cumplen las condiciones de pago de *Medicare*, es decir, pacientes tratados con diálisis o trasplante, independientemente del nivel de filtración glomerular.

La Guía Clínica de la Insuficiencia Renal en atención primaria (6, 7) clasifica la insuficiencia renal en 5 estadios según la progresión del filtrado glomerular y considera que la IRC la constituyen los estadios 3-5 (cuando el filtrado glomerular <60 ml/min), y la fase terminal cuando toma valores menores a 10 ml/min. En la Tabla 1 se muestran los criterios de clasificación de la enfermedad renal de la guía clínica de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) y de la guía de la NKF en función de los valores de la función renal.

Tabla 1. Clasificación de IRC según la SEN (6) y la NKF (5)

Estadio		Descripción		Función renal (Cl_{cr})		Manifestaciones clínicas	
SEN	NKF	SEN	NKF	SEN	NKF	SEN	NKF
I	I	< reserva función renal (IRC leve)	Individuos de alto riesgo	≥90	90	.Asintomático	.Lesión renal con filtración glomerular normal o elevada
II	II	Deterioro renal (IRC moderada)	Insuficiencia renal temprana	60-89	60-89	.Disminuye el filtrado del glomérulo .Aumenta la hormona paratiroidea .Disminuye el calcitriol (Vitamina D) .Anemia leve	.Lesión renal con leve disminución de la filtración glomerular .Empieza a aumentar la hormona paratiroidea
III	III	Insuficiencia renal manifiesta	Fallo renal moderado (IRC)	30-59	30-59	.Aumenta fósforo sérico .Hiperparatiroidismo .Osteodistrofia .Acidosis metabólica .Uremia .Anemia .Hipocalcemia (no siempre) .Poliuria y nicturia .Hiponatremia en caso de sobrecarga de volumen .Comienza la astenia	.Disminuye la absorción de calcio .Disminuye la actividad de las lipoproteínas .Hipertrofia ventricular izquierda .Aparición de anemia (deficiencia de eritropoyetina)
IV	IV	Insuficiencia renal avanzada	Fallo renal severo	15-29	15-29	.Homeostasis de potasio y H_20 dependiente del volumen de diuresis .Trastornos neurológicos (irritabilidad, lentitud intelectual, neuropatía periférica) .Trastornos digestivos (anorexia, vómitos, gastritis, colitis hemorrágicas) .Hipertensión .Coagulopatía .Inmunosupresión .Osteodistrofia .Disminución del crecimiento en niños .Impotencia y esterilidad .Disnea y edema agudo de pulmón	.Aumento de concentración de triglicéridos .Hiperfosfatemia .Acidosis metabólica .Tendencia a la hipercalemia
V	V	**Fallo renal**	Insuficiencia renal crónica terminal	<10	<15	-	.Desarrollo de azotemia

1.2. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica terminal

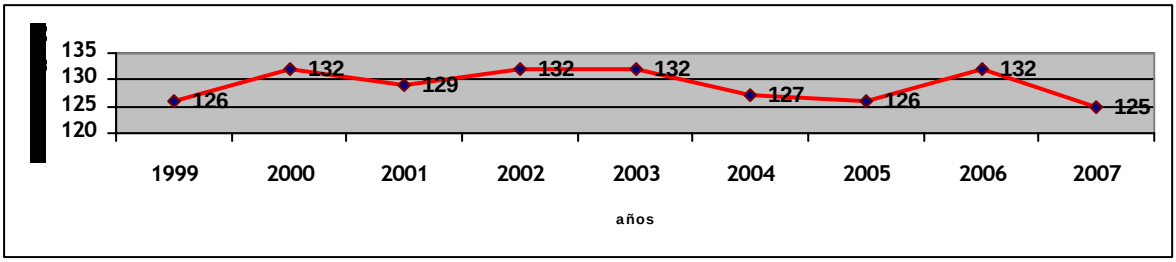
1.2.1. Incidencia

Los datos que muestra el Instituto Nacional de Salud de EE.UU. en el informe anual del 2008, indican que Taiwán, Estados Unidos, Jalisco (Méjico) y Shanghai (China), fueron en el 2006 las áreas que presentaron mayores tasas de incidencia de pacientes con insuficiencia renal crónica dependiente de terapia renal sustitutiva, con un total de 418, 363, 346 y 282 pacientes por millón de habitantes (pmp) respectivamente. Por el contrario, países como Islandia, Filipinas, Finlandia o Rumanía no sobrepasaron en ningún caso los 100 pacientes por millón de habitantes, mientras que Bangladesh y Rusia presentaron los valores más bajos siendo de 9 y 28 pmp respectivamente (8). En cuanto a los países de la Unión Europea, Alemania se sitúa a la cabeza superando los 200 pacientes por millón de habitantes (9). España, junto con Francia e Italia muestran valores intermedios, (132, 140 y 146 pmp respectivamente), por encima de los países Nórdicos, Holanda y Reino Unido y muy por debajo de Grecia y Alemania.

La incidencia global de IRCT, ajustada por edad y sexo, ha aumentado linealmente durante la década anterior (1990-1999) en todos los países europeos, excepto en Holanda (10). La tasa de incidencia permaneció estable para los menores de 44 años y se llegó a triplicar en los mayores de 75 años, siendo este aumento mayor en los hombres que en las mujeres. En 2007, por cada mujer que inicia tratamiento renal sustitutivo en nuestro país, encontramos 1,78 hombres, aunque existen variaciones entre comunidades autónomas como Cantabria, Canarias, Baleares o Aragón que presentan un índice de masculinidad superior a 2 o en el caso de La Rioja inferior a 1,5 (9).

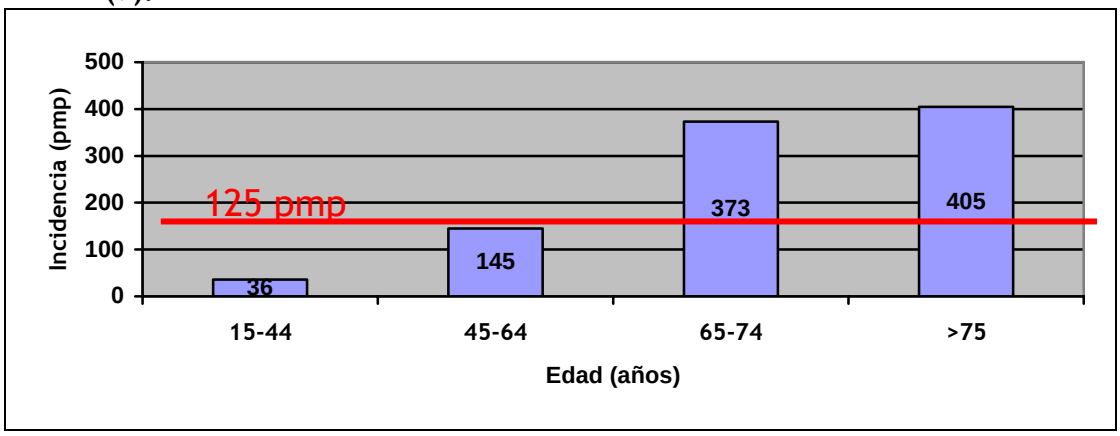
Según los datos de la Sociedad Española de Nefrología, 4.543 pacientes iniciaron la terapia renal sustitutiva en el año 2007, lo que supone una incidencia de insuficiencia renal crónica de 125 pacientes por millón de habitantes (146 pmp si consideramos la población mayor de 15 años), manteniéndose una incidencia similar en los últimos años como puede observarse en la figura 1 (9).

Figura 1. Evolución de la incidencia de la insuficiencia renal crónica en España (8).



La IRCT afecta sobre todo a la población de edad más avanzada, con un incremento en el riesgo a medida que aumenta la edad, siendo admitidas a tratamiento personas cada vez con mayor edad. Con una incidencia global de 125 pmp, se superan los 300 pmp en el grupo de edad entre 65-74 años y los 400 pmp entre los mayores de 75 años (figura 2). Se estima que por cada paciente en un programa de diálisis o trasplante puede haber 100 casos de IRC menos grave en la población general (11).

Figura 2. Incidencia de la enfermedad renal en España según grupos de edad, para el año 2007 (9).



En la mayoría de los países la hemodiálisis es la modalidad preferente de inicio de la terapia renal sustitutiva, como es el caso de Luxemburgo, Alemania, Austria o EEUU que presentan una prevalencia al inicio del 100%, 93,8%, 90,9% y 91,9% respectivamente. En cambio en países como Hong Kong, México (Jalisco) o Nueva Zelanda, la diálisis peritoneal es la modalidad preferente de inicio con cifras que alcanzan el 81,3%, el 70,5% y el 38,8% (8).

En España, en el año 2007 el 86,4% de los enfermos renales inició tratamiento en la modalidad de hemodiálisis y el 12,5% en la modalidad peritoneal, mientras que el 1,1% recibió trasplante renal anticipado, aunque existen grandes variaciones entre comunidades autónomas como País Vasco, Galicia o La Rioja donde aproximadamente el 20% de los pacientes incidentes comienzan el tratamiento con la diálisis peritoneal (9).

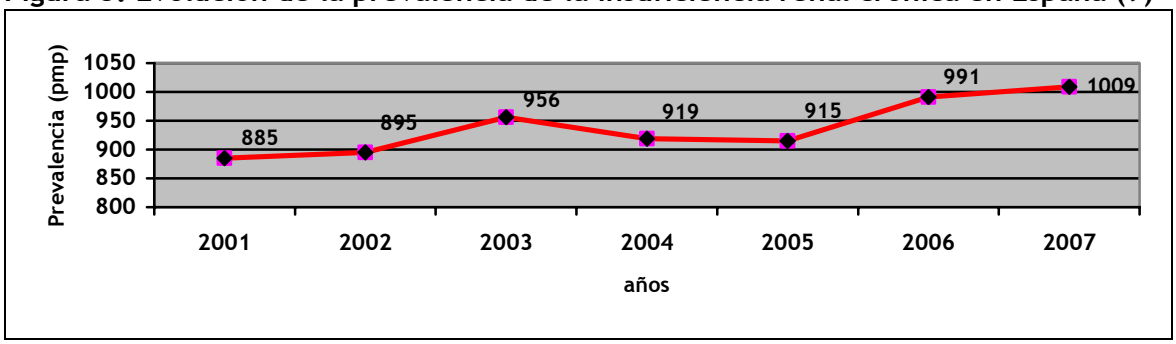
1.2.2. Prevalencia

A nivel internacional, Taiwán presenta la prevalencia más elevada en el año 2006 con 2.226 pmp, seguido por Japón (1.956 pmp), EEUU (1.641 pmp) y Alemania (1.114 pmp). Por el contrario, países como Bangladesh o Filipinas no superan en ningún caso los 100 pmp (8).

En cuanto a los países de la Unión Europea, España se sitúa en la zona media-alta de Europa, por encima de países Nórdicos, Reino Unido, Austria y Francia y por debajo de Alemania y Bélgica, que superan los 1.000 pmp. La prevalencia total en España para el 2007 fue superior a 1.000 pmp, al igual que comunidades autónomas como Canarias (1.675 pmp), Valencia (1.104 pmp), Galicia (1.048 pmp) o Navarra (1.025 pmp).

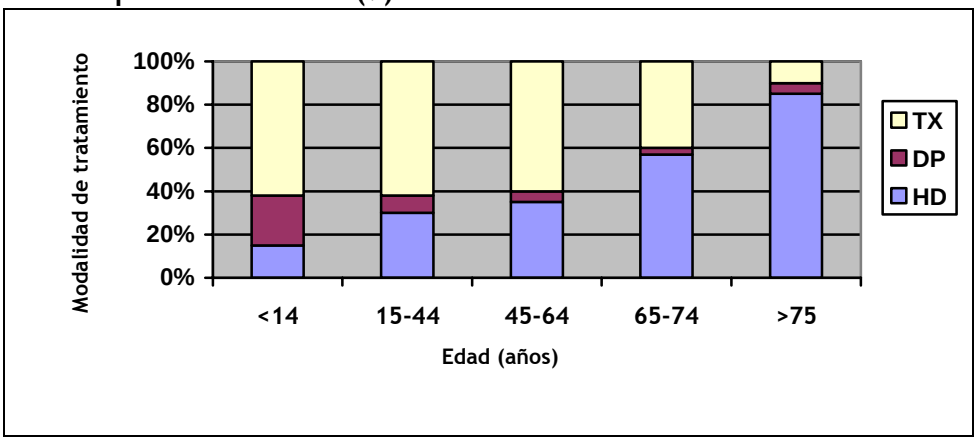
En España, al igual que sucede en la mayoría de los países, la prevalencia ha ido aumentando de forma constante desde 2001 hasta la actualidad, como se puede observar en la figura 3.

Figura 3. Evolución de la prevalencia de la insuficiencia renal crónica en España (9)



En todos los países europeos el grupo de edad mayoritario fue el de mayores de 75 años, siendo la hemodiálisis la modalidad más utilizada en pacientes prevalentes, aunque existen variaciones entre países. Hay que tener en cuenta que las preferencias de tratamiento varían en función de la edad, de manera que, en los pacientes entre 20-44 años se opta en la mayoría de los casos por el trasplante renal mientras que el uso de la diálisis peritoneal generalmente disminuye con la edad (figura 4) (8, 12).

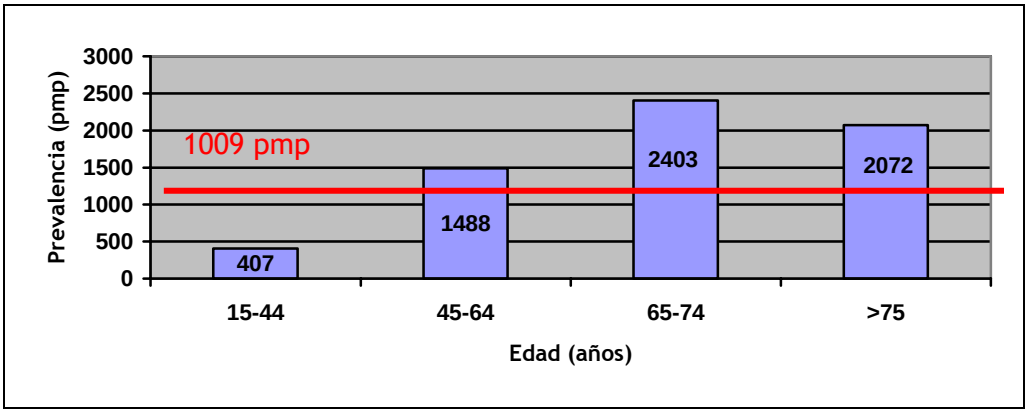
Figura 4. Modalidad de tratamiento de los pacientes prevalentes en España según grupos de edad para el año 2007 (9)



En lugares como Hong Kong, México o Nueva Zelanda el porcentaje de pacientes que reciben diálisis peritoneal supera el 35%. En cambio, en otros países como Alemania, Rusia o Grecia no se supera en ningún caso el 10% (8). En España, comunidades autónomas como Cantabria, País Vasco o Galicia se aproximan al 15% de pacientes en diálisis peritoneal, pero en otras comunidades como Aragón, Asturias o Navarra no se alcanza el 10%.

En España, a diferencia de lo que ocurre con la incidencia, el grupo de edad mayoritario es el de los pacientes entre 65-74 años con 2.403 pmp, seguido por los mayores de 75 años con 2.072 pmp, siendo en ambos casos la hemodiálisis la modalidad de tratamiento mayoritario, superando el 50% (figura 5) (9).

Figura 5. Prevalencia de la enfermedad renal en España según grupos de edad, para el año 2007 (9)



Estados Unidos y España, son los países que presentan mayores porcentajes de pacientes trasplantados superando ambos casos el 60% en el año 2006. En cambio, países como Hong Kong, Filipinas o Rusia no llegan a alcanzar el 10% (8). En el año 2007, el 46,2% de los pacientes recibieron tratamiento en la modalidad de hemodiálisis, el 6,2% diálisis peritoneal y el 47,8% recibieron trasplante (9).

1.2.3. Mortalidad, morbilidad y supervivencia

El informe anual del 2006 de la ERA-EDTA (12), indica que en la última década no se han producido mejorías en la supervivencia de los pacientes con IRC dependiente de terapia renal sustitutiva en Europa. Para la cohorte 1997-2001 la supervivencia ajustada de los pacientes incidentes en tratamiento renal sustitutivo para uno, dos y cinco años de seguimiento fue del 87,6%, 78,6% y 55,7% respectivamente, mientras que en la cohorte 2000-2004 la supervivencia al primer y segundo año fue del 87,4% y 78,7%.

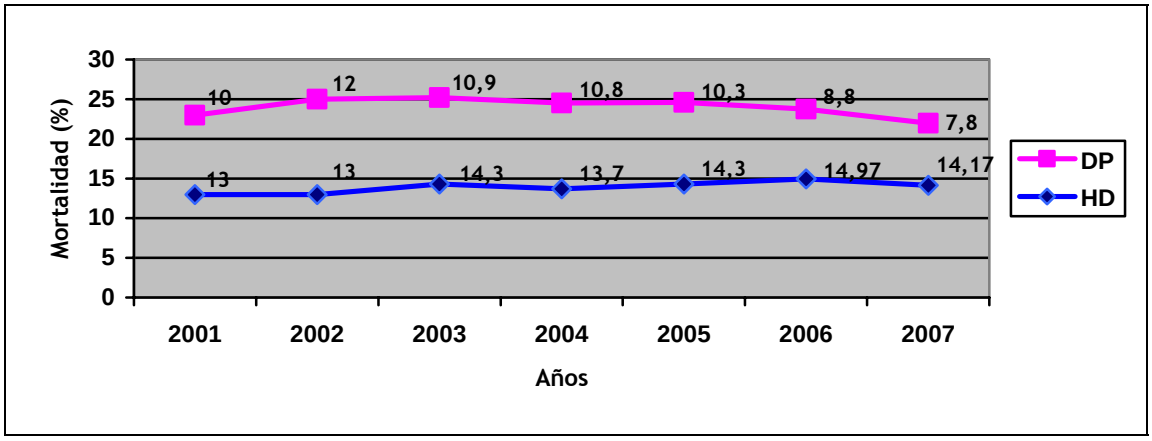
Existen grandes variaciones en cuanto a la edad. Mientras que en los menores de 44 años la supervivencia a los cinco años es del 84,5%, en los mayores de 75 años es inferior al 20% (12). Cuando se analizan los datos de supervivencia en función de las modalidades de tratamiento, los pacientes trasplantados tienen una supervivencia del 95,6%, 93,6% y 86,5% al año y a los dos y cinco años de seguimiento, mientras que los pacientes que reciben diálisis presentan una supervivencia del 87,8%, 77,4% y 50,2%. Las causas cardíacas constituyen la principal causa de muerte en los países europeos, siendo éstas responsables del 36% de las muertes en pacientes dializados y del 35% en pacientes trasplantados.

En España, la mortalidad es baja en comparación con otros países como Estados Unidos (9, 12). En el año 2007 se produjeron 2.939 fallecimientos entre los pacientes que se encontraban en tratamiento renal sustitutivo (36.558), lo que supone una mortalidad global del 8,0%. La mortalidad bruta de los pacientes en hemodiálisis fue del 14,2%, alcanzando el 7,8% entre los pacientes en diálisis peritoneal y el 1,6% en los trasplantados.

En los últimos años se puede observar un ascenso en la mortalidad de casi el 1,2% en la modalidad de hemodiálisis, mientras que en la diálisis peritoneal se produjo una disminución de más del 2%. La enfermedad cardiovascular se presenta como la principal causa de muerte en España a partir de los 45 años en la modalidad de hemodiálisis, suponiendo más del 21%, seguida por las causas infecciosas para todas las edades, que

han experimentado un aumento notable, pasando a ser la primera causa de muerte en la modalidad peritoneal, suponiendo casi el 20% de los casos (9).

Figura 6. Evolución de la mortalidad en España en los últimos años (2001-2007) (9)



1.2.4. Etiología

La enfermedad renal crónica es un proceso fisiopatológico con múltiples causas que varían en función de la edad y el sexo. En España (9), al igual que en Estados Unidos (8) y en Europa (12), la diabetes mellitus representa la primera causa conocida más frecuente de insuficiencia renal crónica terminal (13). En Europa, la incidencia de IRC debida a la diabetes prácticamente se ha cuadriplicado en la década 1990-1999 pasando de 10,2 pmp a 39,3 pmp (10), representando en España el 22,4% de los pacientes incidentes en el 2007, casi la cuarta parte del total y con tendencia ascendente (9), mientras que en el caso de países como Finlandia o Austria representa el 35,4% y 32,9% (12). Las enfermedades vasculares renales y la hipertensión también han doblado su incidencia en las dos últimas décadas como causas de IRC, pasando de un 7% a un 13%, aunque los datos españoles parecen indicar que en los últimos años se han estabilizado (Tabla 2).

Tabla 2. Porcentaje de pacientes que iniciaron TRS en España según las causas de enfermedad entre 2004 y 2007

Causa de enfermedad renal	2004	2005	2006	2007
No filiadas	21,5	21,8	19,3	21,2
Diabetes (glomeruloesclerosis o nefropatía)	18,1	23,3	23,6	22,4
Enfermedades vasculares (incluye hipertensión)	15,9	14,7	16,4	17,1
Glomerulonefritis primaria	13,7	13,0	14,4	12,2
Nefropatía túbulo-intersticiales/Pielonefritis	10,6	9,0	8,8	9,3
Poliquistosis	8,4	7,9	7,8	6,8
Enfermedades sistémicas	7,0	5,4	5,1	6,2
Enfermedades hereditarias	2,7	1,7	2,0	1,2
Otras	2,0	32	2,9	3,4

Fuente de datos: Registro de Diálisis y Trasplantes de la Sociedad Española de Nefrología

1.3. Inicio de la terapia renal sustitutiva

En la actualidad no existe un criterio objetivo y uniforme sobre el momento óptimo de iniciar la terapia renal sustitutiva entre los pacientes con IRC. Diversos estudios argumentan que los pacientes con IRC que comienzan la diálisis con una función renal residual relativamente elevada (*early start*) presentan menor morbilidad y mortalidad que los que inician el tratamiento de manera más convencional, con una función renal residual menor (*late start*) y sintomatología urémica (14).

Los resultados del estudio NECOSAD, desarrollado en Holanda, en el que se analiza la asociación entre el momento de iniciar la diálisis y su efecto sobre la supervivencia y la calidad de vida del paciente sugiere que los pacientes que inician la diálisis con una GFR>10 ml/min o nPNA>0.8 g/kg/día (criterio del Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative, KDOQI), presentan una supervivencia a los tres años superior (2,5 meses más) a los que comienzan el tratamiento más tarde, aunque los autores consideran que este beneficio en la supervivencia se debe a que los pacientes comienzan la diálisis en una etapa precoz de su enfermedad (sesgo del momento de referencia). Tras 6 meses de tratamiento observan que los pacientes que iniciaron precozmente la diálisis mostraban una mejoría en su calidad de vida superior, aunque estas diferencias desaparecían al cabo de los 12 meses (15, 16). Por el contrario, otros estudios sugieren que el inicio precoz del tratamiento de diálisis no produce ningún beneficio en el paciente e incluso podría ser causa de un aumento del riesgo de muerte (17).

Se plantea por tanto si sería conveniente retrasar el inicio de la diálisis hasta el último momento (18), es decir, hasta la aparición de sintomatología urémica o por el contrario iniciarla con anterioridad a la sintomatología urémica, y en este caso en qué momento. Debido a la variabilidad interindividual existente relacionada con la evolución de los síntomas urémicos, estas discrepancias a la hora de decidir el momento de iniciar el tratamiento se hacen patentes.

Un inicio precoz de la diálisis mejoraría el estado nutricional del paciente, lo que supone una disminución de la hospitalización, la mortalidad y los costes, sin embargo expone al paciente a las complicaciones de la diálisis antes de lo necesario, aumenta el riesgo de infecciones, supone un impacto considerable en su calidad de vida y en la de su familia, restricciones en cuanto a la dieta e ingesta de fluidos y un potencial aumento de los costes, tanto directos como indirectos (19, 20).

La decisión de los nefrólogos respecto a cuándo iniciar la diálisis suele basarse en una combinación de síntomas urémicos, de parámetros de laboratorio como la concentración plasmática de creatinina y el aclaramiento de creatinina, y de factores individuales como la edad, comorbilidades, la opción de trasplante o el acceso vascular entre otros (21-23).

Para mejorar el cuidado de los pacientes en fase pre-diálisis en los últimos años se han publicado diferentes guías de actuación (EEUU (DOQI), Canadá (CSN), Australia (CARI), España (SEN), etc). Las guías de la NKF-KDOQI de EEUU (24) recomiendan comenzar el tratamiento renal sustitutivo cuando el filtrado glomerular desciende por debajo de 10,5 ml/min/1.73m^2 e iniciarlo de manera inmediata cuando existe una pérdida de peso no intencional, un descenso en la ingesta de proteínas (nPNA) <0,8 g/kg/día o presencia

de signos o síntomas de uremia. En cambio, la Sociedad Canadiense de Nefrología recomienda iniciar la diálisis cuando GFR <12 ml/min/1.73m^2 si hay evidencia de uremia o malnutrición o cuando la GFR <6 ml/min/1.73m^2 esté o no la persona sintomática (25). En cambio, las recomendaciones de las guías Australiana y Española son iniciar la diálisis cuando la GFR sea inferior a 10 ml/min/1.73m^2 y exista sintomatología de uremia o malnutrición (26, 27). A pesar de estas recomendaciones, en la práctica todavía se inicia la diálisis más tarde de lo recomendado, tal y como indica el estudio INESIR (28). Se trata de un estudio multicéntrico, desarrollado en España, en el que se evalúa la situación clínica de los pacientes al inicio de la diálisis encontrando que el 94% de los pacientes inician TRS con valores inferiores a los recomendados (9,7 ml/min para los hombres y 8,4 ml/min para las mujeres). Resultados similares se han obtenido en diversos estudios realizados en EEUU, Australia o en Europa, donde a pesar de las recomendaciones establecidas en las diferentes guías de práctica clínica se inicia la diálisis con valores extraordinariamente bajos, en algunos casos por debajo de los 5 ml/min (29).

Tabla 3. Resumen de los criterios de inicio de TRS recogidos en diferentes guías de práctica clínica

Guía	Institución	Criterio numérico (asintomático)	Criterio numérico (clínica)
NKF 2006 (EEUU)(24)	**National Kidney Foundation**	**GFR<10,5 ml/min/1.73m^2 (Clcr= 9-14ml/min)**	**GFR< 15-20 ml/min/1.73m^2 PNA< 0,8 g/kg/día Nauseas, vómitos Síntomas uremia Perdida peso no intencional**
EBPG 2002 (EUROPA) (30)	**European Renal Association**	**GFR≤6 ml/min/1.73m^2**	**GFR<15 ml/min/1.73m^2 Clínica y uremia**
CSN 1999 (CANADÁ)(25)	**Canadian Society of Nephrology**	**GFR<6 ml/min/1.73m^2**	**GFR<12 ml/min/1.73m^2 (Clcr<18ml/min) Uremia, malnutrición**
CARI 2004 (AUSTRALIA)(26)	**Caring for Australasians with Renal Impairment**	**GFR<6 ml/min/1.73m^2**	**GFR<10 ml/min/1.73m^2 Clínica y malnutrición**
SEN 2004 (ESPAÑA)(27)	**Sociedad Española de Nefrología**	**GFR<6 ml/min/1.73m^2 (Clcr=5ml/min)**	**GFR<10 ml/min/1.73m^2 Clínica y malnutrición**

1.4 Hemodiálisis

La hemodiálisis (HD) es una técnica de depuración sanguínea extracorpórea que tiene como objetivo la excreción de los productos tóxicos derivados del catabolismo, eliminar el líquido retenido y regular el equilibrio ácido-base y electrolítico asociado a la insuficiencia renal crónica. Estos objetivos se consiguen poniendo en contacto la sangre con un líquido de diálisis (dializado) de características predeterminadas a través de una membrana semipermeable instalada en el filtro de hemodiálisis o dializador. La membrana permite que circulen a su través el agua y solutos de pequeño y mediano peso molecular y no otros como las proteínas y las células sanguíneas.

La HD ha evolucionado en las últimas décadas, de manera que pacientes con mayores edades y con más comorbilidades se han incorporado a los programas de hemodiálisis. Así, la edad media de la población en hemodiálisis en la década de los 80 era de 45 años mientras en el año 2000 había aumentado hasta los 69 años (31). Se han diseñado diversos tipos de membranas, cada vez con mayor biocompatibilidad y mayor capacidad de transporte difusivo y convectivo, técnicas que aprovechan con mayor eficiencia las propiedades de las nuevas membranas y modalidades de diálisis que implican una mayor frecuencia de los procedimientos.

1.3.1. Modalidades de hemodiálisis en función del tipo de dializador, flujo de sangre y flujo de dializado.

Existen diversas modalidades de HD (31) que se pueden clasificar como:

- Hemodiálisis de bajo flujo (HD convencional)
- Hemodiálisis de alto flujo
- Hemodiafiltración (HDF). En este grupo se distinguen dos categorías:

  - HDF con volumen de reinfusión inferior a 15 litros:
    - Biofiltración o hemodiafiltración convencional: la reposición se realiza con un volumen inferior a 2 litros/hora.
    - Biofiltración sin acetato (AFB): el líquido de diálisis no tiene solución tampón. La reposición se realiza con una solución de bicarbonato entre 6 y 12 litros.
    - Diálisis con regeneración del ultrafiltrado (HFR): se utiliza como líquido de reinfusión el propio ultrafiltrado del paciente tras pasar por un cartucho adsorbente.

  - HDF con un volumen de reinfusión superior a 15 litros:
    - Hemodiafiltración en línea ("on line"): es la técnica más reciente y se caracteriza por que el propio monitor de diálisis genera el líquido de sustitución de forma continua a partir del líquido de diálisis. Alto volumen de reposición, entre 5-10 litros/hora.
    - Hemofiltración: no hay líquido de diálisis, por lo que no hay difusión, sólo transporte convectivo. Alto volumen de reposición, más de 20 litros por sesión.

1.5 Diálisis peritoneal

La diálisis peritoneal (DP) es otra técnica de depuración sanguínea extrarrenal que tiene como objetivo depurar toxinas endógenas y exógenas del organismo, eliminar el exceso de líquido y normalizar las alteraciones electrolíticas. En esta variedad de diálisis se infunde en la cavidad peritoneal de 1,5 a 3 litros de un líquido dializante de composición similar al líquido extraceluar durante 2-4 horas. Mediante una combinación de mecanismos de transporte osmótico y difusivo, el agua y los solutos de bajo peso molecular (urea, creatinina, calcio, etc.) pasan de la sangre al líquido dializado. Las principales complicaciones de esta modalidad son la peritonitis, infecciones no peritoneales debidas a la presencia del catéter y complicaciones metabólicas.

Existen diversas modalidades de DP que podemos clasificar en dos grupos (32):

- Diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA): 3-5 ciclos al día durante 4 a 8 horas. Combina un régimen continuo, ambulatorio, una técnica de flujo intermitente y un método manual o manual-asistido. Existen varias posibilidades:

  - Dosis estándar: DPCA con 7,5 a 9 litros de solución para 24 horas.

  - Dosis baja: DPCA <7,5 litros de solución para 24 horas.

  - Dosis alta: DPCA con >9 litros de solución para 24 horas.

  - Volumen estándar: DPCA con 2 litros de volumen de intercambio.

  - Alto volumen: DPCA con >2 litros de volumen de intercambio.

  - Bajo volumen: DPCA con <2 litros de volumen de intercambio.

- Diálisis peritoneal automática (DPA): Utiliza una cicladora que realiza los intercambios peritoneales (2-3 veces por semana). En este grupo se distinguen varias categorías:

  - Diálisis peritoneal continua cíclica (DPCC): combina un régimen continuo, ambulatorio, una técnica de flujo intermitente, método automático para los intercambios nocturnos y método manual para los intercambios diurnos.

  - Diálisis peritoneal ambulatoria diurna (DPAD): combina un régimen ambulatorio intermitente diario de día, técnica de flujo intermitente y método manual.

  - Diálisis peritoneal intermitente (DPI): combina un régimen intermitente (periódico) y supino, técnica de flujo intermitente, método automático, manual asistido o manual. Sesiones de 2-4 veces por semana.

1.6 Costes de la diálisis

El desarrollo durante las últimas décadas de los programas de tratamiento sustitutivo de la insuficiencia renal crónica, ha generado un incremento constante del número de enfermos tratados ya que cada vez se admiten a tratamiento pacientes con mayor edad. Este hecho unido al envejecimiento de la población y al aumento de la diabetes, entre otros, ha generado un notable incremento de los costes.

En EEUU la proporción del gasto sanitario asociado a los programas de IRC se ha mantenido desde el año 2000 entre el 6,3% y el 6,5%, alcanzando los 22,7 billones de dólares en el año 2006 (6,4%) (8). En España, existen dificultades para conocer con precisión los costes reales del tratamiento de la IRCT, estimándo el coste anual asociado al tratamiento de las fases más avanzadas en más de 800 millones de euros (3, 6). Los

pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo representan un 0,08% de la población en países desarrollados, mientras que su tratamiento supone un gasto de entre un 1-2% del presupuesto sanitario (33).

Según el Ministerio de Sanidad las tarifas por sesión de diálisis han pasado de los 69 euros/sesión en 1980 a 106 euros/sesión en 1995, con un suplemento de 6 euros/sesión por diálisis con bicarbonato (34). En Galicia según el Decreto 164/2008 que regula las tarifas de los servicios sanitarios prestados en los centros del Servicio Gallego de Salud, se establece un coste por sesión de hemodiálisis de 210 euros (incluye analítica rutinaria y las transfusiones que se realicen por indicación médica) y un suplemento de 12 euros/sesión por diálisis con bicarbonato, siendo éste el más utilizado, por lo que un paciente con ESRD en hemodiálisis sin complicaciones, presentaría sólo de costes directos 34.632€/año.

2. OBJETIVOS

1. Analizar la influencia del momento de inicio de diálisis en la mortalidad de los pacientes con insuficiencia renal crónica durante el primer período de diálisis basándose en la función renal residual.

2. Analizar la influencia del momento de inicio de la diálisis en la morbilidad de los pacientes con insuficiencia renal crónica durante el primer período de diálisis basándose en la función renal residual.

3. Valorar la influencia del momento de inicio de la diálisis en la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia renal crónica, basándose en la función renal residual, durante el primer período de diálisis.

3. MÉTODOS

3.1. Búsqueda bibliográfica

Para dar una respuesta a los objetivos de esta revisión sistemática de la literatura científica, se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos biomédicas:

- Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas, tales como CRD (Centre for Reviews and Dissemination) que incluye, *HTA* (Health Technology Assessment), *DARE* (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness) y *NHS EED* (Economic Evaluation Database del National Health Service) y Biblioteca Cochrane Plus.
- Bases de datos generales: Medline, Embase e ISI Web of Knowledge (Institute for Scientific Information).

Con la finalidad de identificar los proyectos de investigación en marcha se revisó la base de datos del Instituto Nacional de Salud de EEUU (ClinicaTrials.gov), del Sistema Nacional de Salud de Reino Unido (NRR: National Research Register) y otros registros internacionales como CCT (Current Control Trials) o Center Watch.

Se elaboraron estrategias de búsqueda concretas para cada base de datos utilizando los correspondientes descriptores y agregando términos libres para suplir posibles deficiencias en la indexación de algunos artículos. Los términos principalmente utilizados fueron *"renal insufficiency"*, *"renal replacement therapy"* o *"residual renal function"* entre otros, realizando diferentes combinaciones o variaciones de estos términos (Anexo A).

La búsqueda bibliográfica se limitó temporalmente, seleccionando estudios publicados a partir de 1997 y, según el idioma, se seleccionaron publicaciones en inglés, francés, italiano, portugués y español.

Tras la lectura de los resúmenes de los artículos resultantes de la búsqueda se procedió a la selección de los estudios incluidos y posteriormente a la revisión manual de la bibliografía referida en los mismos.

Todo este proceso se completó mediante una búsqueda general en internet en páginas de calidad (gubernamentales, sociedades científicas, organizaciones,…) como "National Institute of Diabetes & Digestive & Kidney Diseases", "National Kidney Foundation", "European Renal Association-European Dialysis and Trasplant Association (ERA-EDTA)", "Caring for Australians with renal Impairment", "Canadian Society of Nephrology", "Sociedad Española de Nefrología" y "Sociedad Española de Diálisis y Trasplantes", así como en las diferentes agencias de evaluación de tecnologías sanitarias pertenecientes a la INHATA, con el fin de completar el proceso de búsqueda y aportar otra información de interés.

Se realizaron actualizaciones de dicha búsqueda en octubre de 2008 y en febrero de 2009, aunque ninguno de los estudios recuperados cumplió los criterios de selección.

3.2. Criterios de selección de los estudios

La selección de los artículos se realizó de acuerdo con unos criterios de selección previamente establecidos por dos investigadores. Dos investigadores realizaron una lectura independiente de los resúmenes y seleccionaron los artículos basándose en los criterios de inclusión y exclusión que se detallan a continuación. Una vez realizada la selección primaria, ambos investigadores se reunieron y debatieron cada uno de los

estudios excluidos, argumentando los motivos de inclusión-exclusión. En caso de no disponer de resumen o existir discrepancias entre los revisores en cuanto a la inclusión o no de algún artículo, éste se seleccionó para su lectura a texto completo. La inclusión definitiva de los estudios fue consensuada. Los criterios de selección establecidos fueron los siguientes:

- Según el tipo de publicación

- Criterios de inclusión: artículos originales y revisiones sistemáticas.

- Criterios de exclusión: editoriales, cartas al director, comentarios, revisiones narrativas, comunicaciones a congresos.

- Según el diseño del estudio

- Criterios de inclusión: metaanálisis, ensayos clínicos y estudios de cohortes.

- Criterios de exclusión: estudios de casos y controles, estudios transversales analíticos, series de casos sin grupo de comparación, estudios de un sólo caso y revisiones narrativas.

- Según el tamaño de la muestra

- Criterios de inclusión: estudios primarios que incluyan un mínimo de 20 pacientes y en el caso de estudios con grupo de comparación paralelo aquellos con al menos 10 pacientes en cada brazo.

- Criterios de exclusión: estudios que incluyen menos de 20 pacientes.

- Según las características de los pacientes

- Criterios de inclusión: pacientes adultos (≥18 años) con insuficiencia renal crónica avanzada (GFR ≤ 60 ml/min/1.73m^2, criterio NKF).

- Criterios de exclusión: pacientes dializados sin IRC avanzada, pacientes con trasplante renal previo, pacientes con fallo renal agudo, fallo multiorgánico, sepsis, intoxicaciones, pacientes pediátricos o estudios comparativos donde ambos grupos presenten una media de inicio de HD inferior a 5 ml/min/1.73m^2.

- Según el tiempo de seguimiento

- Criterios de inclusión: estudios con al menos un período de seguimiento de 2 meses desde que se comenzó la diálisis (tanto para ensayos clínicos como para estudios de cohortes prospectivos o retrospectivos).

- Criterios de exclusión: estudios con un período de seguimiento inferior a 2 meses.

- Según las variables de resultado

- Criterios de inclusión: estudios que valoran la mortalidad, morbilidad o calidad de vida, así como los estudios que evalúan las complicaciones de la diálisis y las complicaciones crónicas de una elevada morbilidad y mortalidad (alteraciones cardiovasculares, síndrome inflamación-nutrición, infección, anemia, trastornos óseos, neurológicos y digestivos).

- Según las variables de exposición

- Criterios de inclusión: pacientes sometidos a cualquier modalidad de diálisis o terapia renal sustitutiva (HD convencional, HD diaria, HD nocturna, DP, etc.).

- Criterios de exclusión: modalidades de tratamiento en fase de desarrollo o HF.

- Según la unidad del estudio

- Criterios de inclusión: estudios realizados en humanos.

- Criterios de exclusión: estudios realizados en animales o estudios cuya finalidad sea analizar dializadores o membranas de diálisis sin incluir pacientes.

- Según el idioma

- Criterios de inclusión: estudios publicados en inglés, francés, italiano, portugués y castellano.

3.3. Extracción de datos

Los datos de los estudios incluidos fueron recogidos de manera uniforme e incluidos rigurosamente en tablas de evidencia diseñadas para cubrir todos los aspectos relevantes relacionados con las características generales de los estudios, las características de los pacientes y las características del momento de inicio de la técnica de diálisis (Anexo B).

3.4. Valoración de la calidad de los estudios

Para valorar la calidad de los estudios incluidos se utilizó una escala específica adaptada de informes anteriores utilizada para estudios de hemodiálisis (35, 36). La escala utilizada consiste en tres apartados: 1) características generales de los estudios, 2) características particulares de los estudios y 3) características de los pacientes incluidos (tabla 4). Las dos primeras partes hacen referencia sobre todo a la validez interna del estudio y la última a la validez externa. La puntuación total osciló de 0 a 100 puntos, con el primer apartado pesando 50 puntos, el segundo 30 y el último 20 puntos. Los artículos fueron evaluados de forma independiente y ciega por dos revisores. No se permitieron diferencias superiores a un punto en el uso de la escala, y en caso de haberlas se resolvieron por consenso.

También se utilizó la escala de gradación de la calidad de la evidencia científica de la U.S. Preventive Services Task Force (Anexo C) (37) para clasificar los estudios según los niveles de evidencia.

Tabla 4. Criterios de calidad para la valoración de los estudios

Características generales de los estudios		Puntuación	Peso (%)
Diseño del estudio	Ensayo clínico aleatorio	1,5	0-15
	Ensayo clínico no aleatorio	1	
	Estudio de cohortes prospectivo	0,5	
	Estudio de cohortes retrospectivo u otro	0	
Tamaño de la muestra	20-150	0	0-12,5
	151-300	0,75	
	>300	1,25	
Los grupos del estudio tienen un tamaño equilibrado	Sí	1	0-10
	No	0	
Periodo de seguimiento	< 2meses	0	0-12,5
	2-6 meses	0,5	
	≥ 6 meses	1,25	

Características particulares de los estudios					
Ensayo clínico	Valorar una opción u otra.	Si es un ensayo clínico aleatorio, se indica el método de aleatorización y si este fue adecuado.	Sí	0,3	0-3
			No	0	
		Si no es aleatorio se justifica la inclusión en uno u otro grupo y si ésta fue adecuada.	Sí	0,3	
			No	0	
	Descripción adecuada de la población de estudio (edad, sexo, raza, % comorbilidades)		Sí	0,3	0-3
			No	0	
	Se definen los criterios de inclusión y exclusión		Sí	0,2	0-2
			No	0	
	Controles concurrentes		Sí	0,4	0-4
			No	0	
	Los grupos de estudio son comparables en cuanto (edad, sexo, forma de tratamiento HD o DP) y factores de confusión		Sí	0,3	0-3
			No	0	
	Hubo enmascaramiento		Sí	0,2	0-2
			No	0	
	Existió una medición adecuada de la función renal (ecuaciones que tienen en cuenta la concentración Cr_s tipo, MDRD, C-G)		Sí	0,2	0-2
			No	0	
	El seguimiento fue similar en ambos grupos		Sí	0,3	0-3
			No	0	
	Los grupos de comparación no mostraron diferencias en las pérdidas en el seguimiento y éstas no superaron en ningún caso el 20%		Sí	0,4	0-4
			No	0	
	La valoración de los resultados fue similar en ambos grupos		Sí	0,2	0-2
			No	0	
	El análisis estadístico fue por intención de tratar		Sí	0,2	0-2
			No	0	
Estudios de cohortes	Existe una adecuada descripción de la población (edad, sexo, raza, % comorbilidades)		Sí	0,4	0-4
			No	0	
	Se definen los criterios de inclusión y exclusión		Sí	0,4	0-4
			No	0	
	Los grupos de comparación son comparables en cuanto a (edad, sexo, forma de tratamiento HD o DP) y posibles factores de confusión		Sí	0,7	0-7
			No	0	
	Existió una medición adecuada de la función renal (ecuaciones que tienen en cuenta la concentración Cr_s tipo, MDRD, C-G)		Sí	0,3	0-3
			No	0	
	El periodo de seguimiento fue similar en ambos grupos		Sí	0,5	0-5
			No	0	
	Los grupos de comparación no mostraron diferencias en las pérdidas en el seguimiento y éstas no superaron en ningún caso el 20%		Sí	0,4	0-4
			No	0	
	La valoración de los resultados fue adecuada y similar en ambos grupos		Sí	0,3	0-3
			No	0	

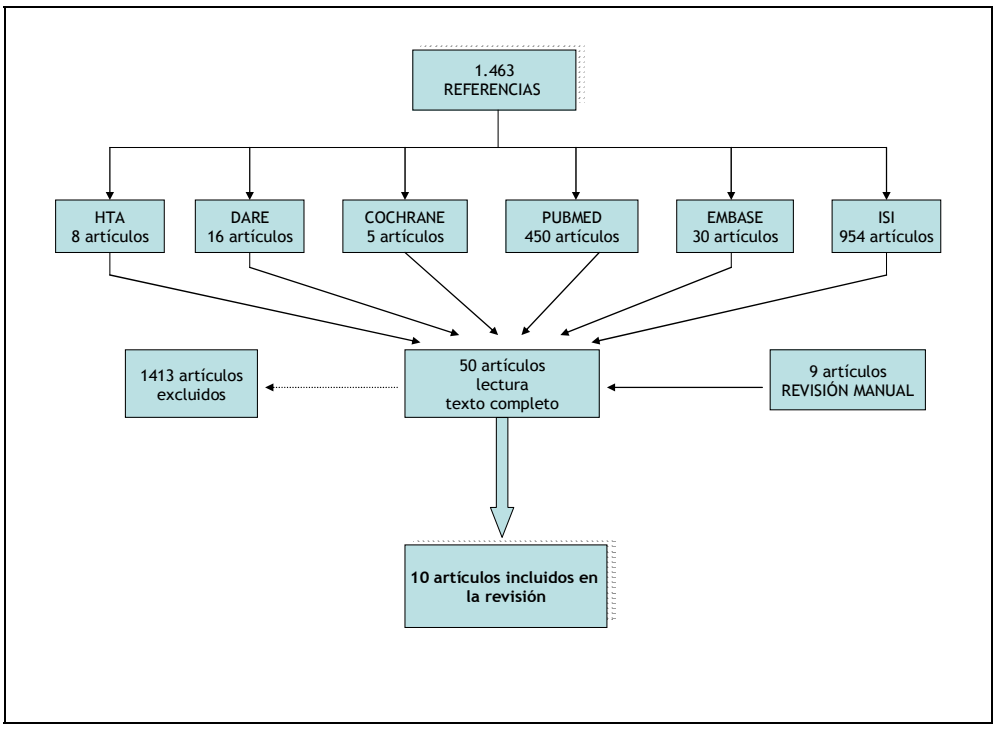
Características de los pacientes incluidos				
Cuidados prediálisis	Existe homogeneidad en cuanto al porcentaje de pacientes que reciben cuidados prediálisis en los grupos a estudio	Si	1,5	0-15
		No	0	
Comorbilidad	La población incluida en el estudio es representativa de la población general dializada	Si	0,5	0-5
		No	0	

4. RESULTADOS

4.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

Tras la búsqueda bibliográfica se obtuvieron un total de 1.463 referencias bibliográficas, siendo ocho de ellas de HTA, 16 de DARE, cinco de Cochrane Library Plus, 450 de PubMed, 30 de Embase y 954 de ISI Web of Knowledge. Después de la lectura de los resúmenes de los artículos obtenidos, se seleccionaron para su lectura a texto completo un total de 50 artículos. La búsqueda en otras bases de datos y la revisión manual de la bibliografía aportó nueve nuevas referencias, cumpliendo dos de ellas los criterios de inclusión. La evaluación de todos los artículos seleccionados por ambos revisores finalizó con la inclusión consensuada de 10 artículos, como puede observarse en la siguiente figura.

Figura 7. Diagrama de selección de artículos



Se realizaron actualizaciones de la búsqueda inicial en octubre de 2008 y en febrero de 2009. Se recuperaron 272 y 48 artículos respectivamente. Ninguno de los estudios cumplió los criterios de inclusión establecidos.

Las causas más frecuentes de exclusión de los artículos recuperados fueron: el presentar una estructura de revisión narrativa, editorial o carta al director; la evaluación de los cuidados prediálisis (evolución del estado nutricional, control de la hipertensión, entre otros); la evaluación del momento de referencia al nefrólogo, entendido como el tiempo, en meses, en que se produce la primera visita al nefrólogo antes de la primera sesión de diálisis; la edad de los pacientes (niños o menores de 18 años) o el presentar fallo renal agudo.

La procedencia de los artículos revisados fue muy diversa. Tres se realizaron en EEUU, otros tres en Europa, dos en Asia y uno en Australia, siendo el último de ellos realizado por la colaboración de grupos de investigación de Canadá y Reino Unido. En el continente europeo, los estudios fueron realizados en España, Reino Unido y Holanda. La fecha de publicación de la mayoría de los estudios revisados osciló entre los años

2002 y 2007, excepto en dos estudios que fue anterior a ésta, concretamente del año 2001 y 1999.

En el anexo D se recogen los artículos excluidos y el motivo de su exclusión.

4.2. Resultados de la eficacia/efectividad

4.2.1. Resultados de los estudios primarios incluidos en esta revisión

El primero de los estudios incluidos, desarrollado en Taiwán, fue publicado en el año 2007 por Shiao y cols (17). En este estudio se realizó un análisis retrospectivo entre marzo de 2005 y enero de 1997 sobre la mortalidad global y la hospitalización de los pacientes con IRC que iniciaron tratamiento renal sustitutivo en la modalidad de diálisis peritoneal (DP). Se incluyeron 275 pacientes, 124 hombres y 151 mujeres, con una edad media de 51 años. Los pacientes fueron estratificados en función del momento de referencia al nefrólogo (precoz o tardía: ≥6 o <6 meses antes del inicio DP), en función del momento de implantación del catéter (planeado (n=58) o tardío (n=217): presencia o ausencia de hemodiálisis anterior), y en función del momento de inicio de la DP (precoz (n=110) o tardía (n=165): GFR ≥5 o <5 ml/min/1.73m^2). El 43% de los pacientes fueron referidos precozmente al nefrólogo. La implantación del catéter antes del inicio de DP se planificó en el 21% de los casos, presentando una GFR media al inicio del tratamiento de 4,8 ml/min/1.73m^2. Los autores indican que el retraso del inicio de la diálisis se relaciona con una mejor supervivencia (p=0.012) y un menor riesgo de hospitalización (p=0.025), siendo además este grupo significativamente más joven (p<0.001), ocupacionalmente activos (p<0.001), y con menor número de comorbilidades (diabetes p<0.001; fallo cardíaco congestivo p=0.0017). En cuanto al momento de implantación del catéter muestran que, aunque no afecta a la supervivencia del paciente se relaciona con una disminución del riesgo de hospitalización (p=0.013). Como factores predictores de mortalidad global incluyen, la GFR (HR:1,18 IC95% 1,02-1,36, p=0.023), la edad (HR:1,07 IC95% 1,04-1,09, p<0.001) y la diabetes (HR: 3,64 IC95% 1,69-7,82, p=0.001), mientras que, como factores de riesgo de hospitalización muestran la edad (HR:1,02 IC95% 1,00-1,02, p=0.012), la implantación tardía del catéter (HR:1,78 IC95% 1,14-2,78, p=0.011) y la diabetes (HR:1,92 IC95% 1,22-3,01, p=0.005). Aunque los autores no apoyan el inicio precoz de DP, resaltan la importancia de planificar la implantación del catéter debido a la reducción de la hospitalización tras el inicio de DP.

En el 2007 se recuperaron otros dos artículos. Uno de ellos fue desarrollado en Hong Kong por Tang y cols (18), en el que se evaluó si el retraso del inicio de la diálisis influye en la supervivencia de los pacientes con enfermedad renal terminal. Se realizó un seguimiento sobre un total de 233 pacientes, a los que se les ofreció ingresar en un programa de diálisis peritoneal entre los años 2002 y 2004. Los pacientes fueron clasificados en dos grupos: "*elective starters*" (n=151), si aceptaban iniciar el tratamiento (DP intermitente) cuando el GFR era inferior a 10 ml/min/1.73m^2 (GFR=9,21±0,91), e "*initial refusers*" (n=82) cuando a pesar de ser considerados aptos para iniciar el tratamiento rechazaban su inicio y continuaban siendo monitorizados hasta alcanzar un aclaramiento menor (GFR=8,89±1,40). Los pacientes que, inicialmente rehusaron el tratamiento y desarrollaron síntomas urémicos o de urgencia, impulsándoles a iniciar el tratamiento, fueron considerados "*late sarters*" (n=39). La mortalidad bruta al año fue del 6,6% entre los "*elective starters*" y del 18,3% entre los "*initial refusers*", siendo la tasa de supervivencia ajustada tres veces superior entre los "*elective starters*" (HR: 3,01 95%IC 1,32-9,40, p=0.01). Los autores muestran que los pacientes que rehúsan iniciar precozmente la diálisis presentan al año peores resultados

generales comparados con los que inician el tratamiento a tiempo. Reconocen que, a pesar de que el momento óptimo de iniciar la diálisis todavía está por definir, consideran que el inicio de la diálisis al comienzo de la sintomatología urémica es demasiado tarde.

El tercero de los estudios recuperados ese mismo año se desarrolló en Canadá por Wilson y cols (20). Realizan un análisis retrospectivo sobre 271 pacientes que inician tratamiento renal sustitutivo en la modalidad de hemodiálisis entre marzo de 2001 y febrero de 2005. Se describen las características de los pacientes al inicio del tratamiento, la mortalidad al año y a los dos años y evalúan si el sexo u otras características clínicas o demográficas presentan algún impacto sobre la mortalidad. El 17% de los pacientes (n=46) comenzó a dializarse tarde (GFR<5 ml/min/1.73m^2) frente a un 16,6% (n=45) que inició la diálisis de manera precoz (GFR> 10 ml/min/1.73m^2), aunque el mayor porcentaje de pacientes, el 66,4%, inició el tratamiento con una GFR entre 5,0-10,0 ml/min/1.73m^2. Al comparar los pacientes que inician la diálisis precozmente (P) frente a los que retrasan su inicio (T), encuentran diferencias en cuanto a la edad (T:66 *vs* P:71 años, p=0.008), el sexo femenino (T:50% *vs* P:24,4%, p=0.013), la situación laboral (trabajadores en activo; T:22,2% *vs* P:6,7%, p=0.051) y la enfermedad cardiaca (T:20 *vs* P:63,6, p<0.001). No se encontraron diferencias significativas en cuanto al peso y hematocrito. En cambio, la albúmina fue menor para el inicio tardío (p=0.023), mientras que la urea y creatinina fueron mayores (p<0.001). La mortalidad al final del primer año fue similar en ambos grupos, sin embargo, al final del segundo año el grupo de pacientes que comenzó a dializarse antes presentó mayor mortalidad (P: 41,7% *vs* T: 17,1%, p=0.022), aunque este beneficio a favor del inicio tardío desaparece al ajustar el análisis por variables demográficas, comorbilidades, tratamientos asociados y GFR al inicio de la diálisis. Los autores sugieren que el beneficio en la supervivencia de los pacientes que retrasan el inicio del tratamiento es multifactorial, refiriéndose a un equilibrio entre las características clínicas y demográficas del paciente. Además indican que el estado de salud inicial del paciente es más relevante que el momento de inicio de la diálisis a la hora de determinar la supervivencia a los dos años.

En el año 2006, Castellano y cols (38) realizan un análisis retrospectivo de las características clínicas y analíticas de los pacientes al comienzo del tratamiento renal sustitutivo en ambas modalidades (hemodiálisis, diálisis peritoneal). Evalúan el impacto del inicio programado de la diálisis sobre la morbi-mortalidad a los 6 meses sobre 117 pacientes que iniciaron TRS entre los años 2003 y 2004 en una provincia española. Los pacientes se clasificaron en dos grupos, programados (P) y no programados (NP), en función de si la primera diálisis se realizó de manera programada en el tiempo (P) o si se realizó en situación de urgencia (sintomatología urémica intensa, sobrecarga de volumen y trastornos analíticos severos) o no se consideraba adecuado aplazarla más de 24 horas. El 56,4% de los pacientes iniciaron TRS de manera programada, mientras que el 43,6% lo hicieron de forma no programada, presentando distribuciones similares en cuanto a la edad y el sexo. Los pacientes P presentaron mayor porcentaje de acceso útil que los NP (83,1% *vs* 3,8%), niveles más elevados de hemoglobina (11,1 g/dl *vs* 9,3 g/dl), hematocrito (33,4% *vs* 28,1%), calcio (8,8 mg/dl *vs* 3,0 g/dl) y albúmina (3,4 g/dl *vs* 2,8 g/dl). Por el contrario, los niveles de urea (185,4 mg/dl *vs* 255,8mg/dl) y creatinina (6,6 mg/dl *vs* 8,6 mg/dl) fueron más bajos. Al inicio del tratamiento, el grupo P presentó un aclaramiento de creatinina de 10,6±3,0 ml/min, y el grupo NP de 9,3±4,4, aunque estas diferencias no fueron significativas. Entre los pacientes a los que se les programó su primera diálisis, el 6,1% precisó ingreso hospitalario al inicio de TRS, mientras que entre los NP fue necesario en un 90,4%, al igual que entre el 2º y 6º mes (15,3% *vs* 48%), presentando además menor estancia hospitalaria (3,0±8,7 días *vs* 23,6±17,9 días,

p<0.001). La mortalidad a los 6 meses fue superior entre los pacientes no programados (4,6% *vs* 11,5%), aunque estas diferencias no fueron significativas. Los autores resaltan la importancia de un inicio programado de diálisis, tanto desde el punto de vista clínico como económico. Concluyen que el inicio programado se asocia con una mejor situación clínica y metabólica, es decir, cifras de urea y aclaramientos de creatinina más cercanos a las recomendaciones actuales de las guías de DOQI, además de presentar mejor estado nutricional, mayor probabilidad de acceso vascular o peritoneal útil y menor mortalidad a los 6 meses.

El estudio de Kazmi y cols (39), publicado en el año 2005, examina la asociación entre GFR al inicio de la hemodiálisis en pacientes con enfermedad renal y la mortalidad. Se utilizaron los datos de los servicios Medicare & Medicaid para obtener tres poblaciones incidentes entre los años 1996 y 1999: mayores de 18 años (n=302.287), mayores de 67 años (n=91.083) y pacientes de "bajo riesgo", definidos como aquellos pacientes que no presentan diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad cardíaca ateroesclerótica (n=90.540). Los autores mostraron que los mayores GFR al inicio de la diálisis presentaron mayor riesgo de muerte en todas las poblaciones. Entre los pacientes del grupo general, es decir, los mayores de 18 años que iniciaron el tratamiento con un GFR superior a 10 ml/min/1.73m^2, presentaron un aumento del riesgo de muerte del 42% comparado con los que iniciaron el tratamiento con GFR menores a 5 ml/min/1.73m^2. Entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes de "bajo riesgo", este aumento del riesgo fue del 25% y del 39% respectivamente. Los autores concluyen que, los pacientes que inician la diálisis con niveles de filtración glomerular elevados presentan mayor riesgo de muerte que no se puede explicar completamente con la comorbilidad.

En el año 2003 se recuperaron dos estudios. El primero de ellos publicado por la Sociedad Americana de Nefrología (40), evalúa la relación entre la medida de la filtración glomerular, determinada por la formula MDRD y la medida del CrCl al inicio de la diálisis (en ambas modalidades HD y PD), con la mortalidad obtenida en el estudio "Dialysis Morbidity Mortality Study Wave II". Se evaluó una cohorte de 2.920 pacientes que fueron clasificados en dos grupos: inicio tardío, con un total de 1.476 pacientes (GFR ≤7,5 ml/min) e inicio precoz con 1.444 pacientes (GFR >7,5 ml/min). Se observó que, por cada incremento en la GFR de 5 ml/min al inicio de la diálisis, se producía un aumento del 14% del riesgo de muerte (HR: 1,14 95%IC 1,06-1,22, p=0.002). En el subgrupo de pacientes en los que se determinó CrCl (1.072 pacientes) se observó que las mayores GFR determinadas por la fórmula MDRD se relacionaron con un aumento del riesgo de muerte (por cada incremento de 5 ml/min, HR: 1,27 p<0.001), en cambio el aumento de 5 ml/min en el CrCl no se relacionó con un incremento del riesgo de muerte (HR: 1,00 95%IC 0,87-1,14, p=0.81). Los autores indican que no hay suficiente evidencia que apoye el inicio precoz de la diálisis, aunque consideran que, entre los pacientes con indicaciones clínicas para la diálisis como la sobrecarga de volumen se debe iniciar la diálisis independientemente del nivel de GFR, y en el caso de no existir indicaciones clínicas obvias, el valor de GFR más adecuado para iniciar la diálisis es desconocido.

El estudio de Cooper (41), evalúa de manera retrospectiva el efecto de la función renal sobre el estado nutricional al inicio de la diálisis en pacientes con enfermedad renal terminal. Los pacientes incluidos en el estudio, 134 pacientes, fueron clasificados en dos grupos en función del valor del CrCl al inicio de la diálisis y de las recomendaciones de NKF en: "inicio precoz" cuando CrCl >10 ml/min (n=26) e "inicio tardío" cuando CrCl ≤ 10 ml/min (n=108). Los pacientes que retrasaron el inicio de la diálisis presentaron valores de nitrógeno total y de albúmina sérica menores que los del grupo de "inicio

precoz" ($NI_{tardío}$: 88% 95%IC 6-30 *vs* NI_{precoz}: 106%, p <0.0001) ($Alb_{tardío}$: 3,66 g/dl 95%IC 0,06-0,47 *vs* Alb_{precoz}: 3,93 g/dl, p <0.02). Además, se encontró una asociación directa entre la función renal y el nitrógeno total (r^2=0.21, p <0.0001). Los resultados indican que, alrededor del 40% de los pacientes que inician la diálisis con un CrCl <10ml/min se encuentran malnutridos, y este estado nutricional en el que el paciente inicia la diálisis probablemente se mantenga pese a intervenciones intensivas. Los autores concluyen que, el inicio de la diálisis con niveles bajos de función renal se asocia con un estado nutricional deteriorado y apoyan las recomendaciones de otras sociedades científicas de iniciar la diálisis antes de que la función renal sea inferior a 10 ml/min.

Traynor y cols (42) presentan en el año 2001 un análisis retrospectivo sobre 235 enfermos renales sometidos a hemodiálisis. En estos pacientes crónicos se determinó el momento en el que el aclaramiento de creatinina fue de 20ml/min, fecha que se utilizó para el cálculo de la supervivencia. Los pacientes fueron clasificados en dos grupos en función del momento en el que se inició el tratamiento renal sustitutivo, en inicio precoz o tardío. El grupo "inicio precoz" (Clcr ≥8,3ml/min), formado por 119 pacientes (77,3% hombres, 39% diabéticos) presentó un aclaramiento medio de creatinina al inicio de la diálisis de 10,4 ml/min (IQR 9,1-11,9), y el grupo "inicio tardío" (Clcr <8,3ml/min) presentó un aclaramiento medio al inicio de 6,7 ml/min (IQR 5,6-7,5)(n=116 pacientes, 56% hombres, 12% diabéticos). En cuanto a la supervivencia de los pacientes, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos (31,1% *vs* 32,7% muertes, p=0.49), aunque se obtuvo una relación inversa entre el Clcr al inicio de la diálisis y la supervivencia (RR=1,1 95%IC 1,01-1,21, p=0.024), es decir, por cada ml/min extra en la función renal al inicio de la diálisis se produce un aumento del 10% del riesgo de muerte. Además esta relación conserva su significación cuando se tienen en cuenta variables como la edad, sexo, peso, presencia de diabetes, hemoglobina o Clcr al inicio de la diálisis entre otros. Los autores consideran que el inicio precoz del tratamiento de diálisis no produce ningún beneficio en la supervivencia de los pacientes, por lo que no apoyan su inicio precoz, aunque tampoco sugieren que todos los pacientes retrasen su inicio.

Korevaar y cols (21) evalúan las recomendaciones de la DOQI, *Dialysis Outcomes Quality Initiative*, especialmente el momento del inicio de la diálisis (HD) y su impacto sobre la supervivencia. Presentan un estudio prospectivo (C*ooperative Study on the Adequacy of Dialysis: NECOSAD*), en el que se reclutó a 235 pacientes con enfermedad renal terminal entre enero de 1997 y mayo de 1999. Los pacientes fueron clasificados en dos grupos en función de las recomendaciones de DOQI, en inicio precoz o tardío. Consideran que un paciente inicia el tratamiento a tiempo si el Kt/V_{urea} >2,0, o cuando, el Kt/V_{urea} <2,0 pero el nPNA >0,8g/kg/día y el IMC es como mínimo de 20 kg/m^2. El 37% de los pacientes inició la diálisis tarde frente a un 63% que inició la diálisis a tiempo. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la edad, comorbilidad, causa de enfermedad renal primaria o concentración de albúmina entre ambos grupos. El período de seguimiento osciló entre 33,3 meses para el inicio tardío y 34,2 meses para el inicio oportuno. Los pacientes que retrasaron el inicio de la diálisis presentaron mayor riesgo de muerte, aunque esta diferencia no fue significativa (HR ajustado: 1,66 95%IC 0,95-2,89). Además, indican que el retraso del inicio de la diálisis que suponga una disminución en la GFR de 1 ml/min/1.73m^2 podría aumentar un 22% el riesgo de muerte (HR: 1,22 95%IC 1,06-1,39), siendo la supervivencia ajustada durante los 3 primeros años de tratamiento de 2,5 meses (95%IC 1,1-4,0) a favor del inicio temprano. Los autores concluyen que, a pesar del aparente efecto beneficioso que supone el inicio precoz del tratamiento, se cuestionan el beneficio de incorporar las recomendaciones de DOQI a la práctica clínica debido a la evidencia clínica disponible y al impacto producido sobre los pacientes y recursos.

Este mismo equipo de trabajo analiza en una segunda parte (*NECOSAD-2*) (22), la influencia del momento de inicio de la diálisis (precoz o tardía) sobre la calidad de vida. La calidad de vida fue evaluada a través del cuestionario KDQOL-SF (*Kidney Disease and Quality of Life Short Form*) a intervalos regulares durante el primer año de tratamiento. Este cuestionario incluye un total de 80 ítems, 36 de ellos procedentes del cuestionario SF-36, en el que se describen componentes físicos y mentales que son clasificados en 8 categorías (función física, rol físico, salud general, dolor corporal, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental) y 44 ítems referentes a la diálisis, clasificados también en 8 dimensiones (síntomas/problemas, efectos de la enfermedad renal en la vida diaria, carga de la interacción social, función sexual y sueño). Se evaluaron 237 pacientes, 90 pertenecientes al inicio tardío y 147 al inicio precoz. Aunque durante los primeros 6 meses de tratamiento se mostró una sustancial mejoría en todos los grupos, se observó que los pacientes que retrasaban el inicio del tratamiento presentaban menores puntuaciones para determinadas dimensiones al inicio de la diálisis como la función física y la salud mental. Los pacientes que iniciaron a tiempo el tratamiento presentaron mejores puntuaciones de calidad de vida durante los primeros meses tras el inicio de la diálisis, sin embargo, al cabo de un año, estas diferencias desaparecieron ya que el grupo tardío presentó incrementos más pronunciados, obteniendo a los pocos meses puntuaciones similares. El "tiempo extra" que obtendrían los pacientes sin las estrictas restricciones asociadas a la terapia de diálisis constituiría una de las principales ventajas de retrasar el inicio de la terapia, aunque los autores cuestionan que este beneficio a corto plazo supere las duras restricciones supone un inicio precoz del tratamiento.

Finalmente en el año 1999, Arora y cols (43) evalúan las consecuencias de la referencia tardía al nefrólogo. Estudian 135 pacientes que inician la diálisis entre octubre de 1992 y diciembre de 1997. Los pacientes se clasificaron en función del momento en que tuvo lugar el primer encuentro con el nefrólogo antes de la primera diálisis, de manera que, si éste fue superior a 4 meses se clasificó como referencia precoz (ER), en cambio, si fue menor a 4 meses, como referencia tardía (LR). También se contempló el momento de inicio de la diálisis, considerando una GFR <5 ml/min/1.73m^2 como inicio tardío. El 78% de los pacientes fueron clasificados como ER y el 22% como LR. El período medio de seguimiento por el nefrólogo antes del inicio de la diálisis fue de 25 meses para la referencia precoz y de 1 mes para la referencia tardía. No se encontraron diferencias en cuanto a la edad, sexo, raza, causa de enfermedad renal y comorbilidad. Los autores indican que la referencia tardía presenta mayor probabilidad de hipoalbuminemia (ER: 56% *vs* LR: 80%), hematocrito < 28% (ER: 33% *vs* LR: 55%) y GFR <5ml/min/1.73m^2 al inicio de la diálisis (ER: 17% *vs* LR: 43%). Los investigadores consideran que la referencia tardía al nefrólogo es un motivo importante de retraso en el inicio de la diálisis y estiman que los cuidados prediálisis de los pacientes son inferiores de lo ideal.

Tabla 5. Resumen de las características de los artículos incluidos

Autor /año	Diseño	Modalidad diálisis				Resultado
Beddhu y cols (2003) (40)	Cohortes prospectivo N=2.920		**Precoz**	**Tardío**		↑ Riesgo muerte
		N (p)	1.444	1.476		
		GFR (ml/min)	>7,5	≤7,5		
		HD (%)	53	52		
		PD (%)	47	48		
Cooper y cols (2003) (41)	Cohortes retrospectivo N=134		**Precoz**	**Tardío**		↓Compromiso nutricional ↑ Supervivencia
		N (p)	26	108		
		Clcr (ml/min)	>10	≤10		
Kazmi y cols (2005) (39)	Cohortes retrospectivo N=302.287		**GFR <5**	**GFR 5-7.5**	**GFR 7.6-10**	**GFR >10**	↑ Riesgo muerte
		N(p)	51.645	99.940	74.656	76.046	
		HD(%)	91	89	89	90	
Korevaar y cols (2001,2002) (21, 22)	Cohortes prospectivo multicéntrico N=253		**Precoz**	**Tardío**		↓ Riesgo muerte
		N (P)	159	94		
		GFR	7,1	4,9		
		HD (%)	38	40		
Tang y cols (2007) (18)	Cohortes prospectivo N=232		**Starters**	**Refusers**		↓ Mortalidad
		N (P)	151	82		
		GFR	≤10	-		
		PD (%)	100	100		
Wilson y cols (2007) (20)	Cohortes retrospectivo N=271		**Tardío**	**Medio**	**Precoz**	↑ Mortalidad
		N (p)	46	180	45	
		GFR	<5	5-10	>10	
		HD (%)	100	100	100	
Traynor y cols (2002) (42)	Cohortes retrospectivo N=235		**Precoz**	**Tardío**		↑ Riesgo muerte
		N (p)	119	116		
		Clcr (ml/min)	≥8.3	<8.3		
		HD (%)	69,7	75		
Arora y cols (1999) (43)	Cohortes retrospectivo N=135		**Precoz**	**Tardío**		↓Probabilidad Hipoalbuminenia ↓Compromiso nutricional
		N (p)	105	30		
		GFR (ml/min)		<5		
		PD (%)	18	7		
Castellano y cols (2006) (38)	Cohortes retrospectivo N=117		**Program**	**NO Program**		↓ Mortalidad ↓ Hospitalizaciones
		N(p)	65	52		
		HD(%)	81,5	100		
		PD(%)	18,5	-		
Shiao y cols (2007) (17)	Cohortes retrospectivo N=275		**Precoz**	**Tardío**		↑ Mortalidad ↑Riesgo hospitalización
		N (p)	110	165		
		GFR (ml/min)	≥5	<5		
		PD (%)	100	100		

* NOTA: Los resultados están referidos a un inicio precoz del tratamiento renal

Al analizar los resultados en función del valor de la función renal al inicio del tratamiento observamos que la mayoría de los estudios estratifican a los pacientes en dos grupos, excepto dos de ellos (20, 39), que comparan diferentes rangos de función renal, <5 ml/min, entre 5-10 ml/min y >10ml/min. Ambos estudios (20, 39), apoyan el retraso en el inicio del tratamiento, aunque únicamente evalúan pacientes en la modalidad de hemodiálisis. En el caso de los estudios que establecen un único punto de corte, encontramos que cinco de ellos utilizan como criterio de división de los pacientes un valor de función de renal entre 7 ml/min y 10 ml/min (18, 21, 40-42), mientras que dos estudios utilizan un valor inferior, de 5 ml/min (17, 43). Entre los cinco primeros estudios, aquellos que utilizan el valor de 10 ml/min coinciden en apoyar el inicio precoz del tratamiento (18, 41) en cambio, los que utilizan valores algo más bajos, entre 7 y 8 ml/min, son partidarios de su retraso (40, 42), excepto uno (21). Sin embargo, en el caso de los estudios que utilizan un valor de función renal menor como criterio de división (5 ml/min), encontramos que, uno de ellos (43) considera favorable el inicio precoz del tratamiento ya que indica que se asocia con un menor compromiso nutricional y mejor evolución del paciente, mientras que, el otro (17), apoya su retraso ya que considera que se relaciona con una mejor supervivencia y un menor riesgo de hospitalización, aunque sólo evalúa pacientes tratados con diálisis peritoneal.

Tabla 6. Resultados de los estudios en función del valor de la función renal al inicio del tratamiento renal sustitutivo

GFR ml/min		Precoz (ER)	Tardío (LR)	Resultados (ER)
5	Arora (43)	GFR≥ 5 N=105 p, 18% DP Edad= 61 años 36% Diabetes (DM)	GFR <5 N=30 p, 7% DP Edad=55 años 40% DM	Mejora estado nutricional
	Shiao (17)	GFR ≥ 5 N=110 p, 100% DP 30% DM Mortalidad: 47%	GFR <5 N=165 p, 100% DP 12% DM Mortalidad: 30%	↑ Mortalidad
7-10	Beddhu (40)	GFR>7,5 N=1.444 p, 53% HD Edad=61 años, 50% DM	GFR≤7,5 N=1.476 p, 52% HD Edad= 57 años, 34% DM	↑ Mortalidad (↑14% riesgo por cada ↑ 5ml/min en función renal)
	Traynor (42)	GFR≥8,3 N= 119 p, 69,7% HD Edad=51 años, 32,7% DM Mortalidad: 31,1%	GFR<8,3 N= 116 p, 75% HD Edad= 56 años, 10,3% DM Mortalidad: 32,7%	↑ Mortalidad (↑10% riesgo por cada ↑ 1ml/min en función renal)
	Korevaar (21)	GFR>7,1 N= 159 p, 38% HD Edad= 57 años, 13% DM	GFR≤4,9 N= 94 p, 40% HD Edad= 56 años, 22% DM	↓ Riesgo muerte
	Cooper (41)	GFR>10 N= 26 p Edad= 56 años, 38,4% DM	GFR≤10 N= 108 p Edad= 61 años, 16,6% DM	Mejora estado nutricional
	Tang (18)	GFR≤10 N= 151 p, 100% DP Edad= 57 años, 42,4% DM Mortalidad/año: 6,6%	------ N= 82 p, 100% DP Edad= 58 años, 47,6% DM Mortalidad/año: 18,3%	↓ Mortalidad
<5; 5-7; >10	Kazmi (39)	GFR >10 N= 76.046 p, 90%HD Edad: 65 años 59% Diabéticos	GFR <5 N= 51.000 p, 91% HD Edad: 56 años 30% Diabéticos	↑ Mortalidad (↑42% riesgo con función renal al inicio de 10 ml/min)
	Wilson (20)	GFR >10 N= 45 p, 100% HD Edad: 71 años, 48,9% DM Mortalidad/2años: 41,7%	GFR <5 N= 46 p, 100% HD Edad: 66 años, 39,1% DM Mortalidad/2años: 17,1%	↑ Mortalidad

4.2.2. Resultados de ensayos clínicos en realización

Como resultado de la búsqueda manual se recuperó un ensayo clínico en desarrollo, realizado en Australia y Nueva Zelanda (44). Se trata del *IDEAL STUDY* (*The initiating dialysis early and late*), cuyo principal objetivo consiste en determinar cómo el momento del inicio de la diálisis influye en la supervivencia de los pacientes y como objetivos secundarios, evaluar el impacto del inicio de la diálisis, precoz *versus* tardía, sobre el estado nutricional y cardíaco, la calidad de vida y los costes.

Se trata de un estudio controlado donde los pacientes son aleatorizados cuando su primera GFR ≤15ml/min/1.73m^2 a iniciar inmediatamente la diálisis, es decir, con una GFR entre 10-14 ml/min/1.73m^2 (*early start*), o continuar con los cuidados nefrológicos rutinarios y comenzar la diálisis cuando la GFR se sitúa entre 5-7ml/min/1.73m^2 (*late start*). Un total de 828 participantes fueron reclutados y aleatorizados, siendo sometidos a seguimiento entre 1-9 años. Este estudio comenzó en Julio del año 2000 y se espera que continúe hasta el 2009.

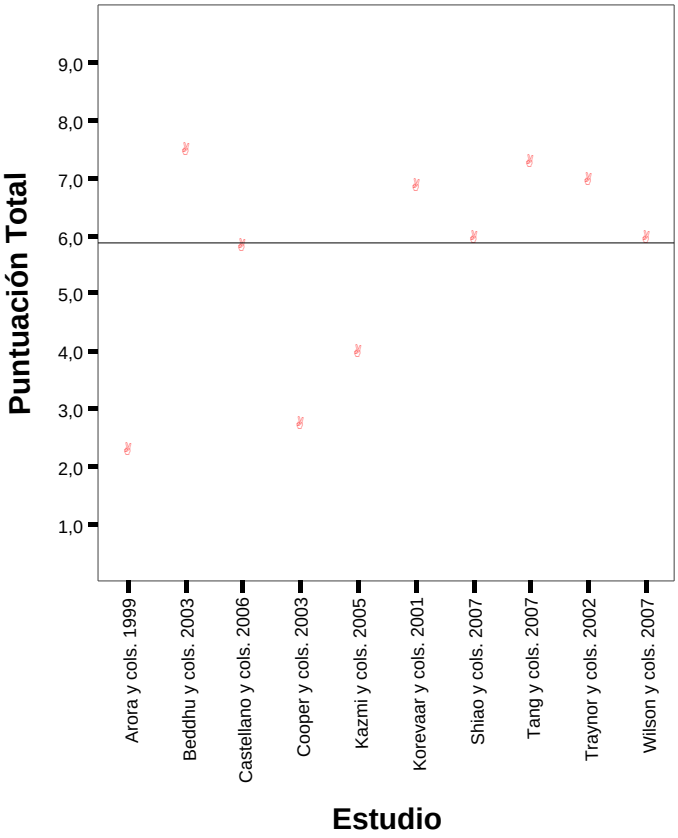
Tras contactar con el grupo de investigación, nos comunican que esperan concluir el estudio a finales del año 2009, ya que realizan un seguimiento de nueve años y comenzaron en el año 2000, por lo que es necesario esperar a la publicación de sus resultados prevista para el año 2010.

4.2.3. Resultados de calidad de los estudios

Según la escala de valoración de la "US Preventive Services Task Force" todos los estudios incluidos en esta revisión presentan un nivel de calidad de la evidencia II-2 (Anexo B).

Después de utilizar la escala adaptada elaborada para esta revisión, las puntuaciones obtenidas por los estudios otorgadas por ambos evaluadores de manera independiente y ciega fueron coincidentes. La puntuación mediana de los estudios fue de 5,9 puntos y la puntuación media de 5,5. La puntuación de cada estudio junto con la puntuación mediana puede observarse en la siguiente figura. El estudio que obtuvo menor puntuación fue el de Arora y colaboradores con 2,2 puntos y el de mayor puntuación fue el de Beddhu con 7,4. Puede observarse cierta distribución bimodal en la que tres estudios obtienen puntuaciones muy bajas (menor o igual a cuatro puntos) mientras que el resto obtienen la puntuación mediana o superior.

Figura 8. Calidad de los estudios según la escala específicamente diseñada



5. DISCUSIÓN

5.1. Discusión del método

5.1.1. Discusión de la búsqueda

La estrategia de búsqueda se elaboró específicamente para cada base de datos. Con el fin de recuperar todos los artículos de interés se utilizaron tanto descriptores como términos de búsqueda libre para suplir las posibles deficiencias en la indexación de algunos artículos.

Los términos de la búsqueda utilizados fueron *"renal insufficiency"*, *"renal replacement therapy"* o *"residual renal function"* entre otros. Se realizaron distintas combinaciones de estos términos para obtener un número importante de referencias. La introducción de términos como *early, late, start* o *referral* ayudó a centrar la búsqueda en base a los objetivos del informe.

Uno de los límites establecidos en la búsqueda fue la fecha de publicación, recuperando todos aquellos estudios publicados a partir de 1997. La primera guía clínica sobre diálisis adecuada fue publicada en 1997 por la KDOQI (EEUU), causando un gran impacto sobre la comunidad nefrológica, seguida por la presentación de guías similares en otros países, como la guía canadiense publicada en 1999. La aparición de estas guías provocó en las últimas décadas un cambio en cuanto a los criterios de inicio de la diálisis establecidos hasta entonces, por ello se estableció el corte en esta fecha descartando publicaciones anteriores, ya que además estas técnicas de diálisis surgieron a comienzos de esta década.

Otro de los límites establecidos fue el idioma, de manera que sólo se recuperaron artículos publicados en inglés, castellano, italiano, francés o portugués. Este criterio no parece ser una limitación en la recuperación de los artículos, ya que en la búsqueda manual de la bibliografía de los estudios incluidos no aparecen idiomas diferentes a los seleccionados. De todos los estudios recuperados sólo tres se presentaron un idioma diferente al inglés (dos en francés y uno en italiano).

5.1.2. Discusión de los criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión y exclusión establecidos para este informe responden a las necesidades contempladas en su diseño. En cuanto al tipo de estudio y grupo de comparación se excluyeron investigaciones que no presentasen grupo de comparación, ya que no permiten conocer los resultados del inicio precoz de la diálisis frente a un inicio tardío. Se excluyeron estudios de casos y controles, estudios transversales, series de casos o estudios de un sólo caso, ya que están sujetos a mayor número de sesgos y proporcionan menor grado de evidencia que los ensayos clínicos o los estudios de cohortes. Tampoco se incluyeron revisiones narrativas, editoriales, cartas al director o comunicaciones a congresos ya que no proporcionan suficiente información para evaluar de manera adecuada y crítica su metodología.

El tamaño de muestra se estableció de manera arbitraria, fijando un mínimo de 20 pacientes, debido al elevado volumen de pacientes institucionalizados y sometidos

actualmente a tratamiento sustitutivo. Este criterio no parece ser una limitación, ya que en la mayoría de los casos los estudios recuperados mostraron tamaños muestrales superiores.

Para poder valorar los efectos del inicio precoz o tardío del tratamiento de diálisis, se consideró un período de seguimiento mínimo de dos meses desde el comienzo de la diálisis para dar el tiempo suficiente a que el momento de inicio de la diálisis pueda ejercer alguna influencia en el resultado.

En cuanto a las características de los pacientes, se excluyeron aquellos cuya función renal fuese mayor de 60 ml/min ya que el objetivo de nuestro estudio son pacientes con ERC en fase avanzada (estadio 3-4). El inicio de la diálisis en fases anteriores sobreestimaría los resultados, obteniendo previsiblemente mejores resultados entre los pacientes que iniciaron el tratamiento con mayor función renal, por lo que estos resultados no serían comparables ya que se medirían en distintas etapas del desarrollo de la enfermedad, siendo estos estados difíciles de detectar. Además, cuando la función renal desciende por debajo de los 60 ml/min, es decir, cuando se alcanza el estado 3 comienzan a aparecer manifestaciones clínicas más relevantes, como la disminución de la actividad de las lipoproteínas o la alteración del metabolismo mineral, la aparición de hipertrofia ventricular izquierda o anemia, factores que contribuyen a una peor supervivencia, por lo que es necesario vigilar más estrechamente la evolución de estos pacientes. La mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan el inicio de la diálisis cuando la función renal cae por debajo de 15 o 10 ml/min y hay presencia de uremia y malnutrición, y en cualquier caso, de forma inmediata cuando la función renal es menor de 6 ml/min. Por estas razones y para poder comparar los efectos de un inicio precoz del tratamiento frente a un inicio tardío, se estableció un rango de valores de función renal entre 60 ml/min y 5 ml/min. Por otra parte, no es razonable iniciar la TRS cuando existe aún cierta función renal, sobre todo por las implicaciones para el paciente y el coste que conlleva.

Se consideró motivo de exclusión el presentar fallo renal agudo, fallo multiorgánico o transplante renal previo ya que no eran objeto de nuestro estudio.

No se establecieron restricciones en cuanto a la raza o sexo. Sin embargo, los registros europeos (ERA-EDTA) (12) y estadounidenses (USRDS) (8), ajustados por edad, sexo, raza y diagnóstico primario, indican que las mujeres presentan mejor supervivencia que los hombres. También muestran diferencias en cuanto a la raza, e indican que la supervivencia de la raza negra parece superior, ya que presenta mayor porcentaje de masa muscular. En nuestros resultados se incluyeron dos estudios realizados exclusivamente en poblaciones asiáticas (17, 18). Estas poblaciones, además de presentar un bajo índice de masa muscular, utilizan la diálisis peritoneal como modalidad de inicio de tratamiento en más del 90% de los casos, razones por las que los resultados obtenidos puede que no sean extrapolables a nuestro contexto.

En cuanto a las variables de exposición, se consideraron todas las modalidades de tratamiento excepto, las experimentales o en fase de desarrollo y la hemofiltración, por ser una modalidad normalmente utilizada en las unidades de cuidados intensivos, ya que el objetivo de este informe consiste en evaluar el momento de inicio del tratamiento (precoz o tardío) y no su modalidad. Sobre las variables de resultado se consideraron todos los estudios que evaluasen la mortalidad, morbilidad y calidad de vida,

excluyendo aquellos realizados en animales o cuya finalidad fuese analizar dializadores o membranas de diálisis.

5.1.3. Discusión de la calidad de los estudios

Para evaluar la calidad de los estudios incluidos en esta revisión, se utilizó una escala de calidad adaptada de un informe anterior. Una versión previa de esta escala fue publicada en el año 2006 en la revista Nefrología (36), en la que se comparaban diferentes variantes de hemodiálisis (35). Dicha escala se modificó ligeramente para adaptarla a los objetivos del presente informe.

La puntuación mediana obtenida de 5,9 puntos indica en general una calidad media-alta si bien algunos estudios presentan una calidad bastante baja (39, 43, 44). La no existencia de discrepancias en la valoración indica que los estudios han sido relativamente fáciles de valorar y de aplicar los 13 ítems de la escala. Versiones previas de esta escala han demostrado funcionar bien a la hora de discriminar la calidad de los estudios sobre distintas modalidades de hemodiálisis y también parece hacerlo sobre los estudios que han analizado la influencia del inicio de la diálisis.

5.2. Discusión de resultados

5.2.1. Eficacia y efectividad del inicio precoz de la diálisis

- Inicio precoz versus tardío

Actualmente no existe un criterio unánime sobre el momento óptimo en el que se debe iniciar el tratamiento renal sustitutivo. Algunos estudios indican que el inicio precoz de la diálisis resulta perjudicial para el paciente ya que se asocia con un aumento del riesgo de muerte (17, 20, 39, 40, 42), otros en cambio, a pesar de obtener un efecto beneficioso (18, 21, 38, 44) y de considerar tardío el inicio del tratamiento dialítico al comienzo de la sintomatología urémica (18), se cuestionan el beneficio de incorporar estas indicaciones a la práctica clínica (21). Estos estudios sugieren en parte que el resultado de la diálisis está relacionado con la situación nutricional y el nivel de función renal en el que se inicia el tratamiento (29, 45).

Tradicionalmente, el tratamiento de diálisis se ofrecía a aquellos pacientes que presentaban síntomas de uremia o un elevado riesgo de muerte, aunque con el tiempo este criterio ha variado continuamente (46). Entre las diferentes guías de práctica clínica, tampoco existe consenso, mientras que unas recomiendan iniciar el tratamiento cuando la función renal es inferior a 15 ml/min y de manera inmediata antes de caer por debajo de los 6 ml/min (24, 30), otras consideran su inicio cuando es inferior a 10 ml/min (26, 27, 47).

Un inicio precoz de la diálisis mejoraría el estado nutricional del paciente, disminuiría las complicaciones cardiovasculares, la mortalidad en las fases precoces de la diálisis, así como los costes asociados a estas complicaciones (19, 20), además de presentar otras ventajas como (46):

- Mejorar la rehabilitación del paciente, es decir, que mantengan su capacidad de trabajar.

- Presentar menores complicaciones al iniciar la diálisis cuando presenta un buen estado de salud.

- Evitar un estado nutricional deteriorado asociado a una insuficiencia renal más severa, por ejemplo, bajos niveles de albúmina plasmática al inicio de la diálisis se consideran un pobre factor pronóstico.

- Evitar la necesidad de realizar diálisis de urgencia, es decir, como la disminución de la función renal es variable, los pacientes que aparentemente se encuentran estables repentinamente podrían necesitar una diálisis de urgencia.

En cambio, este comienzo precoz del tratamiento, supone exponer al paciente a las complicaciones de la diálisis antes de lo necesario como la posibilidad de aparición de peritonitis entre los pacientes sometidos a la diálisis peritoneal (DP) o la pérdida más rápida de la función renal en el caso de la hemodiálisis (HD). Además, obliga a los pacientes a mantener una serie de restricciones en cuanto a la dieta o ingesta de fluidos, lo que supone un considerable impacto en su calidad de vida (19, 20). Hay que tener en cuenta que, factores psicológicos como la depresión, la ansiedad, los cambios de comportamiento, la falta de motivación o el apoyo familiar entre otros, influyen en la evolución de los pacientes sometidos a diálisis, especialmente entre los pacientes jóvenes (45).

La decisión de los nefrólogos respecto a cuándo iniciar el tratamiento no se basa únicamente en el valor de la función renal, sino en una combinación de síntomas clínicos (presencia de uremia, pérdida de peso, exceso de líquidos en la sangre, pericarditis, etc.), de parámetros de laboratorio (Cur, Alb, Hb, Ccr, etc.) y de factores individuales (edad, estado nutricional, acceso vascular, etc.)(16, 22, 23, 46).

Entre los estudios incluidos en esta revisión, encontramos que cinco de ellos consideran perjudicial el inicio precoz del tratamiento renal sustitutivo (TRS) ya que obtienen mayor riesgo de muerte en este grupo de pacientes (17, 20, 39, 40, 42), frente a cuatro de ellos que por el contrario apoyan su inicio precoz (18, 21, 38, 41).

El tamaño muestral fue similar en la mayoría de los estudios, oscilando entre los 134 y los 275 pacientes, excepto en dos de ellos en los que se superaron los 2.000 y los 300.000 pacientes respectivamente (39, 40), ambos coincidentes en el rechazo del inicio precoz del tratamiento.

En cuanto a la edad de los pacientes, encontramos que los estudios que apoyan el inicio precoz del tratamiento evalúan pacientes con un rango de edades entre los 56 y los 64 años, mientras que, los estudios que afirman lo contrario evalúan pacientes de edades comprendidas entre los 48 y los 71 años, diferencias que podrían haber influido en los resultados, ya que los pacientes de edades avanzadas suelen presentar mayor comorbilidad y menor función renal, de manera que la asociación entre la edad y la supervivencia de los pacientes al inicio del tratamiento podría verse afectada por la gravedad de la enfermedad (48).

Analizando la distribución por sexos, encontramos que sólo tres de los estudios incluidos muestran una distribución intragrupos comparable (18, 21, 38), siendo además el índice de masculinidad similar al de la población general (9). En cambio, otros tres estudios (17, 40, 41), indican mayor proporción de mujeres en el grupo de pacientes que retrasan el inicio del tratamiento, por lo que los resultados obtenidos podrían infraestimar la supervivencia en el grupo de inicio precoz, ya que los hombres en diálisis presentan mayor mortalidad que las mujeres (43).

Los pacientes con mayores comorbilidades presentan mayor probabilidad de ser remitidos de manera precoz al nefrólogo, comenzando el tratamiento renal sustitutivo con una mayor función renal (39). Además, se sabe que ciertas enfermedades como las cardiovasculares o la diabetes, actúan como factores independientes de mortalidad, presentando peor pronóstico los pacientes diabéticos sometidos a diálisis (41). En seis de los estudios incluidos (17, 20, 39-42) se muestra mayor proporción de pacientes diabéticos en el grupo de inicio precoz (tabla 5). Todos estos estudios muestran una mortalidad superior entre los pacientes que inician el tratamiento con mayor función renal, excepto uno de ellos (41), que a pesar de presentar mayor proporción de pacientes diabéticos en el inicio precoz, indica que el inicio de la diálisis con una función renal superior a 10 ml/min se relaciona con un mejor estado nutricional, y por tanto con una mejor evolución. Por otra parte, los estudios de Arora, Korevaar y Tang (18, 21, 43), presentan mayor proporción de pacientes diabéticos en el grupo que retrasa el inicio del tratamiento, obteniendo una mortalidad inferior en el grupo del inicio precoz. Esto indica que, previsiblemente se obtendrán mejores resultados en el grupo de pacientes que presente menor proporción de diabéticos, por lo que, la falta de homogeneidad en la distribución de las comorbilidades influirá en la comparación de los resultados.

Diversas estrategias que apoyan el inicio precoz de la diálisis se basan en la hipótesis de que el inicio temprano del tratamiento mejora el estado nutricional y disminuye la mortalidad (40), ya que a medida que disminuye el filtrado glomerular se observa una disminución en la ingesta de proteínas y en los valores de la albúmina sérica (29). Estos estudios se basan en la hipótesis de que la situación nutricional en la que el paciente inicia la diálisis probablemente se mantenga pese a intervenciones intensivas (41), además de sugerir que la supervivencia de los pacientes disminuye cuanto peor es su situación nutricional al inicio de la diálisis (29). La investigación de Cooper (41) indica que alrededor del 40% de los pacientes que inician la diálisis con un aclaramiento menor de 10 ml/min se encuentran significativamente malnutridos, mientras que los pacientes que inician el tratamiento antes presentan mejor situación nutricional. Resultados similares también se obtienen el estudio de Arora (43) o en el estudio CANUSA (29), que indica una peor supervivencia entre los pacientes que inician la diálisis con bajas concentraciones de albúmina, siendo la supervivencia a los dos años del 64%, 75% y 85% con una concentración de albúmina sérica inicial <3,0g/dl, 3,0-3,5 g/dl y >3,5 g/dl respectivamente.

Analizando la modalidad de inicio de diálisis, factores como los cuidados prediálisis recibidos, la planificación del tratamiento, la presencia de enfermedades concomitantes o la edad entre otros, influyen en la elección de la misma. La diálisis peritoneal (DP) presenta ciertas ventajas sobre la hemodiálisis (HD). En las fases iniciales del tratamiento renal sustitutivo se mantiene mejor la función renal residual. Además, en los pacientes que inician la diálisis con aclaramientos elevados interfiere menos en el estilo de vida, es más cómoda, el paciente presenta mejor estado físico, mental y social inicial y permite reservar todo el árbol vascular de los miembros

superiores para usos posteriores. En cambio expone con anterioridad al paciente a las complicaciones de la técnica, especialmente el riesgo de peritonitis o de trombosis (23, 49).

La hemodiálisis (HD) provoca una disminución más pronunciada en la función renal durante los primeros 3 meses de tratamiento, restringe de manera importante el estilo de vida del paciente, e influye en su morbilidad y mortalidad (19, 50). A pesar de que un inicio precoz posiblemente conduciría a una pérdida más rápida del aclaramiento endógeno y aceleraría la morbi-mortalidad, este riesgo parece ser menor si se utiliza la modalidad peritoneal como forma inicial de tratamiento (50). Entre los estudios incluidos en esta revisión, dos de ellos evalúan únicamente pacientes sometidos a HD (20, 39), mostrando en ambos casos mayor mortalidad entre los pacientes que inician precozmente el tratamiento. En cambio, en los estudios que sólo evalúan pacientes sometidos a DP (17, 18), se obtienen resultados contradictorios, es decir, uno de ellos (18) obtiene mejor supervivencia entre los pacientes que inician precozmente el tratamiento, mientras que el otro (17) obtiene mayor mortalidad en el inicio precoz, aunque en este estudio la distribución de sexo y de comorbilidades no es homogénea existiendo mayor proporción de hombres y de diabéticos en el grupo de inicio precoz, lo cual influye negativamente en su supervivencia. Tan sólo dos de los estudios incluidos (21, 40) analizan proporciones comparables de ambas modalidades, en torno al 40%-50%, mostrando en un caso un riesgo de muerte 1,4 veces superior por cada aumento en la función renal de 5 ml/min (40), mientras que, el otro (21), muestra un pequeño aunque no significativo efecto beneficioso a favor de los pacientes que inician la diálisis más temprano, siendo la modalidad de tratamiento por sí misma un factor que no contribuyó de manera significativa en la supervivencia.

Los accesos vasculares subcutáneos (fístula nativa, injerto o implante arteriovenoso) inducen una mayor incidencia de hospitalizaciones, mientras que los accesos percutáneos (catéter venoso) presentan como limitación mayor tendencia a desarrollar infecciones, trombosis o estenosis vascular (51). La mayoría de las guías de práctica clínica (24-26, 47) coinciden en que el mejor tipo de acceso vascular para los pacientes en hemodiálisis es la fístula arteriovenosa en comparación con el catéter ya que supone una mayor supervivencia y menor número de complicaciones. La falta de un acceso vascular maduro al inicio de la hemodiálisis disminuye la supervivencia, aumenta la morbilidad, la hospitalización y los costes (43, 52). Esto concuerda con los resultados del estudio DOPPS, que indica que, el inicio de la diálisis con accesos percutáneos, temporales o permanentes, aumenta un 62% el riesgo de muerte (50).

Son pocos los estudios que dan este dato, aunque muestran resultados similares. En el estudio de Shiao (17) se analiza el efecto del momento de implantación del catéter sobre la supervivencia, mostrando que, aunque éste no afecta a la supervivencia, su planificación se asocia con una reducción del riesgo de hospitalización, mientras que, en el estudio de Traynor (42) indican que el acceso inicial mediante catéter presenta un riesgo muerte dos veces superior (IC 95% 1.35-3.51, p=0.001).

Se ha observado una ligera tendencia a iniciar el tratamiento renal en la modalidad de hemodiálisis en pacientes de mayor edad y con mayor número de comorbilidades (39). En situaciones de urgencia también es la técnica mayoritaria de elección, utilizando un acceso percutáneo temporal (18, 21). Además, estos pacientes suelen presentar menor función renal que los que seleccionan la modalidad de diálisis peritoneal, posiblemente debido a que estos últimos han iniciado el tratamiento de manera programada y recibido cuidados prediálisis (52).

- Calidad de vida

En los últimos años se ha reconocido la calidad de vida como una importante medida de resultado en los pacientes dializados, aunque son pocas las investigaciones que analizan el impacto del momento de inicio de la diálisis sobre la calidad de vida de los pacientes (HRQOL). Además, la falta de un método universal reconocido para valorar la calidad de vida y el uso de diferentes métodos de evaluación dificulta la comparación de los resultados.

Hay que tener en cuenta que, aunque la diálisis es una técnica que salva vidas no está libre de riesgos. No sólo limita de manera significativa la calidad de vida de los pacientes, sino que también influye en su morbi-mortalidad ya que les expone a los efectos adversos asociados a la técnica (infecciones, riesgo cardiovascular, sepsis, peritonitis, etc.) (18, 23). Además, el inicio de la diálisis en una fase temprana de la enfermedad también podría suponer un impacto sobre la organización, requiriendo un aumento del personal y probablemente de las unidades de diálisis, produciendo inevitablemente un aumento de los costes, ya que aumentaría el número de pacientes prevalentes en hemodiálisis (16).

Tan sólo uno de los estudios incluidos (22) analiza el impacto del momento de inicio de la diálisis sobre la calidad de vida (HRQOL). Ésta fue evaluada a través del cuestionario "kidney disease quality of life questionnaire (KDQOL-SF)". Este cuestionario incluye los 36 ítems del SF-36 además de otros 44 ítems que están orientados hacia la diálisis y clasificados en ocho categorías: síntomas/problemas, efectos de la enfermedad en la vida diaria, sobrecarga de la enfermedad, estatus laboral, funciones cognitivas, relaciones sociales, función sexual y sueño.

Los autores muestran que todos los pacientes, tanto los que iniciaron la diálisis según lo especificado en las guías de práctica clínica (*early start*) como los que retrasaron su inicio (*late start*), mostraron una notable mejoría en su calidad de vida durante los primeros seis meses de tratamiento, independientemente de la modalidad de diálisis utilizada (HD o PD). En cambio, al comparar ambos grupos, los pacientes del inicio precoz mostraron una mejoría superior en determinadas dimensiones de HRQOL inmediatamente después de iniciar el tratamiento como la función física o el dolor corporal, aunque al cabo de 12 meses estas diferencias desaparecían y la HRQOL era similar en ambos grupos (22). Esta mejoría, aunque breve, en la calidad de vida de los pacientes sometidos a diálisis podría justificar un inicio precoz del tratamiento, ya que como ya se comentó anteriormente el tratamiento renal sustitutivo afecta de manera importante la calidad de vida del paciente y la de su familia.

Por otra parte, un estudio multicéntrico europeo, ha valorado la calidad de vida de los pacientes en diálisis en función del momento de referencia al nefrólogo (mayor o menor a un mes) y de la planificación o no de su primera diálisis (53). La calidad de vida se determinó ocho semanas después del inicio de la diálisis, utilizando según se ofreciese dos instrumentos genéricos: una escala visual (VAS) y la forma abreviada del SF-36. Los resultados indican una mayor puntuación en la calidad de vida de los pacientes referidos precozmente al nefrólogo, especialmente entre aquellos que planificaron su primera diálisis, con la utilización de la escala VAS. También se mostraron mayores puntuaciones

en la función mental y emocional para los pacientes que mantuvieron una transición progresiva hacia la diálisis.

En la práctica, uno de los motivos por el que los pacientes retrasan el inicio del tratamiento de diálisis es el poder disfrutar de más tiempo sin las duras restricciones asociadas al tratamiento, especialmente entre aquellos pacientes que toleran mejor los efectos de la uremia, aunque ello les suponga una ligera desventaja.

Dada la escasa evidencia disponible, no se puede determinar que exista un claro beneficio en la calidad de vida de los pacientes que inician la diálisis con niveles más elevados de función renal. Mientras el paciente se sienta bien, aunque sea con una función renal inferior a la recomendada, se podría posponer el inicio de la diálisis vigilando estrechamente la clínica y la sintomatología urémica. Las diferencias que pueden existir en la fase prediálisis sobre el estado físico y mental de los pacientes, podrían de alguna manera influir en su decisión sobre la planificación de la primera diálisis.

- Estudios en marcha

Del resultado de la búsqueda bibliográfica se recuperó un ensayo clínico en realización, *IDEAL Study* [27], en el cual se compara el efecto del inicio temprano de la diálisis (función renal 10-15%) frente al inicio tardío (función renal 5-7%) con la supervivencia, la morbilidad y la hospitalización.

Se contactó con los responsables del estudio para obtener información adicional sobre el estado del mismo, siendo necesario esperar a su finalización, prevista para noviembre 2009 y a la publicación de sus resultados para principios del año 2010.

- Limitaciones metodológicas

El diseño de los estudios es, en la mayoría de los casos, deficiente, ya que se trata de estudios principalmente observacionales, donde no se utiliza en ningún caso la distribución al azar (aleatorización) para la asignación de los pacientes a los diferentes grupos, inicio precoz o tardío. La asignación se realiza en algunos casos en función del valor del GFR o del Clcr en el momento de la primera diálisis y en cambio otros utilizan los criterios establecidos en las diferentes guías de práctica clínica o las preferencias del paciente según la evolución de los síntomas urémicos. Además, hay que tener en cuenta que dentro de un mismo grupo se han utilizado diferentes técnicas de tratamiento (HD, DP) (21, 40, 42, 43) o diferentes métodos de determinación de la función renal (fórmula CG, fórmula MDRD, fórmula MDRD-4, Clcr, etc.), lo que condiciona bastante la comparación de los resultados, ya que se crean grupos de comparación que pueden diferir en características importantes.

En los artículos revisados la edad de la población incluida oscila entre los 48 y los 71 años, lo cual difiere de la población general, ya que según los datos de la SEN para el año 2007, el grupo de edad mayoritario en iniciar diálisis es el de 65-74 años seguido por los mayores de 75 (9). Los pacientes de edad más avanzada suelen presentar al inicio

del tratamiento menor función renal que los jóvenes, de manera que la asociación entre la edad y la supervivencia de los pacientes en diálisis podría verse afectada por la gravedad de la enfermedad al inicio de TRS (48).

Otro aspecto a considerar es la diferencia entre el momento de referencia al nefrólogo y el momento del inicio del tratamiento de diálisis. Estos conceptos, que en ocasiones se confunden, son completamente diferentes y no deben mezclarse.

No cabe duda de que el momento de referencia al nefrólogo es importante, de manera que los pacientes que son referidos a tiempo tienen la oportunidad de recibir cuidados prediálisis adecuados. Esto les conduce a obtener mejores resultados, ya que la referencia precoz tiene un efecto positivo sobre parámetros metabólicos y hematológicos (regulación del calcio y fósforo, corrección de la acidosis metabólica y de la anemia, etc.), planificación de la transición hacia el tratamiento renal sustitutivo (elección de la modalidad de diálisis, colocación del acceso vascular, consideración de transplante, etc.), cuidado de comorbilidades (hipertensión, enfermedad cardíaca, etc.), además de la oportunidad de retrasar la progresión de la insuficiencia renal (50). Además, la cuestión que se plantea, es decir, el momento óptimo de iniciar el tratamiento de diálisis, sería más acertado entre los pacientes que han sido referidos al nefrólogo en una fase temprana de su enfermedad (22).

Diversos estudios han evaluado las consecuencias de la referencia tardía al nefrólogo, e indican que ésta resulta perjudicial para los pacientes en términos de inicio de tratamiento en peores condiciones (más urémicos, anémicos o peor nutridos). Además se produce un incremento de los costes y una mayor morbilidad, particularmente evidente durante los primeros 12 meses tras el inicio de la diálisis (23, 54). Sin embargo su influencia sobre la mortalidad parece ser poco significativa (55) ya que el riesgo de muerte parece igualarse en ambos grupos una vez superada la fase inicial de entrada en diálisis.

Esta evolución en la mortalidad se podría explicar mediante el fenómeno conocido como de depleción de susceptibles, es decir, los pacientes más vulnerables a los efectos de una preparación inadecuada para la diálisis fallecen en exceso inicialmente, mientras que los mejor preparados tienen mayores probabilidades de sobrevivir (54).

El estudio de Arora (43) indica que los pacientes que han tenido su primera entrevista con el nefrólogo en un período inferior a los 4 meses antes del inicio de la diálisis (*late referral*) suelen iniciar la diálisis con valores de GFR<5 ml/min/1.73m^2. Hay que tener en cuenta que la referencia temprana se asocia a un inicio precoz de la diálisis, por lo que se podría esperar que los pacientes en diálisis que inician el tratamiento antes en el curso de la enfermedad vivan más tiempo después del inicio de la diálisis (23). Este fenómeno se conoce como sesgo del tiempo de referencia (o sesgo de adelanto diagnóstico), que en nuestro contexto, inicio de diálisis, se refiere al efecto de obtener una mejor supervivencia entre los pacientes que iniciaron el tratamiento con mayor función renal, debido simplemente al hecho de iniciar la diálisis en una etapa temprana de su enfermedad.

Alguno de los estudios recuperados, no partidarios del inicio temprano de la diálisis, no han tenido en cuenta este factor (39, 40), en cambio otros como Traynor (42) sí lo han considerado, y tratan de contrarrestarlo comparando la supervivencia de ambos grupos (inicio precoz *versus* tardío), contabilizando desde el momento en el que presentan un aclaramiento de creatinina de 20 ml/min, y no desde el momento del inicio de la diálisis. No se obtuvo ningún beneficio en términos de supervivencia a favor del inicio precoz de la diálisis. En cambio, encontraron una relación inversa y significativa entre

el aclaramiento al inicio de la diálisis y la supervivencia, es decir, un aumento del 11% del riesgo de muerte por cada aumento en el aclaramiento al inicio de 1 ml/min. Por otro lado, Korevaar y colaboradores (21) tampoco encuentran diferencias significativas en la supervivencia de ambos grupos (75% "*late*" *versus* 84% "*timely*"). Obtienen un incremento en la supervivencia durante los tres primeros años en diálisis de 2,5 meses a favor del inicio temprano, aunque consideran que este aparente beneficio puede deberse al sesgo de referencia.

El uso de la creatinina plasmática y su aclaramiento para estimar la función renal en las fases avanzadas de la enfermedad es el método habitualmente utilizado en la práctica clínica aunque presenta ciertos inconvenientes. Por debajo de filtrados glomerulares en torno a 50 ml/min, la ingesta proteica disminuye de forma espontánea y progresiva y puede asociarse a una pérdida de masa muscular, con la consecuente disminución de los valores séricos de creatinina. En esta situación, se pueden producir descensos significativos de función renal sin variaciones proporcionales en la creatinina. Además, en las fases avanzadas de la insuficiencia renal, se produce una importante secreción tubular de la creatinina, que produce una sobreestimación del verdadero valor del filtrado glomerular (49). En cambio, como la urea se filtra y se reabsorbe, la determinación de su aclaramiento infraestimaría el resultado. Otras alternativas como el uso de radioisótopos como Cr-EDTA, aunque presentan mayor precisión, no se utilizan de forma rutinaria debido a su elevado coste. Se ha sugerido que la concentración plasmática de cistatina C podría optimizar la detección precoz de la nefropatía diabética o hipertensiva. Ésta presenta ciertas ventajas sobre la creatinina, ya que su concentración es independiente de la masa muscular, la edad y el sexo, además de presentar una sensibilidad y especificidad superior (entorno al 94%) (56). En pacientes de edad avanzada la creatinina sérica es una medida poco precisa de la función renal, posiblemente debido a la reducción de su masa muscular y a su estado nutricional, sin embargo, la concentración de cistatina C aumenta con la edad, por lo que sería especialmente útil en este tipo de pacientes, aunque son necesarios estudios que evalúen la utilización de las fórmulas basadas en la cistatina C para la determinación de la función renal en diversas poblaciones (57). Las fórmulas de cálculo, como la de Cockroft y Gault, basada en la creatinina plasmática, o la fórmula MDRD, que tiene en cuenta la edad, sexo, raza y el índice de masa corporal, son los métodos más utilizados en la determinación de la GFR (46), aunque sus resultados varían en función del nivel de función renal del paciente y la edad, especialmente en los pacientes de mayor edad (57). En el caso de pacientes con una escasa función renal (estado 4-5), la fórmula MDRD es más precisa que el aclaramiento de creatinina debido a las imprecisiones propias del método de recogida. En cambio, esta misma fórmula utilizada en pacientes con un bajo nivel de proteínas, sobreestima el valor del aclaramiento de creatinina y es menos precisa tanto en pacientes con bajos niveles de función renal como en valores cercanos a la normalidad (45).

6. CONCLUSIONES

- La evidencia disponible en la actualidad no permite establecer conclusiones definitivas sobre el momento óptimo de iniciar la terapia renal sustitutiva.
- Es muy posible que los resultados obtenidos en los estudios incluidos reflejen el efecto de la composición de los subgrupos comparados más que el propio efecto del momento de inicio de la diálisis. Las variables que más podrían influir en los resultados serían la presencia o ausencia de diabetes y el sexo.
- En cuanto a la modalidad de inicio de la diálisis, el resultado de esta revisión sistemática parece indicar que los pacientes que inician precozmente el tratamiento en la modalidad de hemodiálisis presentan peores resultados que los pacientes que inician el tratamiento en la modalidad peritoneal, indicando un aumento del riesgo de muerte entre el 10%-14%.
- La mayoría de los autores coinciden en que el resultado de la diálisis está relacionado con la situación nutricional y el nivel de función renal en el que se inicia el tratamiento, considerando que el estado de salud inicial del paciente o los cuidados prediálisis recibidos son factores más relevantes que el momento de inicio de diálisis. Resaltan la importancia de un inicio programado de diálisis, tanto desde el punto de vista clínico como económico, ya que se asocia a una mejor situación clínica y metabólica, mejor estado nutricional, mayor probabilidad de acceso vascular o peritoneal útil y a una menor estancia e ingreso hospitalario.
- Los estudios incluidos no permiten afirmar que la calidad de vida de los pacientes dializados precozmente sea mejor que la de los pacientes que inician el tratamiento de forma estándar. Únicamente un estudio evaluó el impacto del momento de inicio del tratamiento en la calidad de vida de los pacientes obteniendo durante los seis primeros meses mejores puntuaciones en el inicio precoz, aunque estas diferencias desparecen al cabo de un año.
- La escasa evidencia existente sobre el impacto del momento de inicio de la diálisis en la calidad de vida y la falta de un método universal reconocido para valorar la calidad de vida hacen necesario la realización de estudios de calidad, con un adecuado período de seguimiento para poder evaluar adecuadamente los efectos del momento de inicio del tratamiento sustitutivo en la calidad de vida de los pacientes.
- La mayoría de los estudios presentan un nivel de calidad de la evidencia científica medio-bajo, con diversas deficiencias que limitan la validez de sus resultados. Los estudios presentan una elevada heterogeneidad en cuanto al periodo de seguimiento, sexo, comorbilidades (principalmente diabetes mellitus), etc., lo que hace muy difícil la comparación y extrapolación de los resultados. La ausencia de ensayos clínicos y la baja calidad de los estudios recuperados hace necesaria la realización de estudios de buena calidad para poder valorar adecuadamente sus resultados en morbilidad y mortalidad. El ensayo clínico IDEAL, con publicación prevista para el año 2010, aportará información muy importante sobre el momento más adecuado para iniciar tratamiento renal sustitutivo.

7. RECOMENDACIONES

- Son necesarios estudios de buena calidad metodológica, aleatorizados y bien diseñados, con un período de seguimiento suficiente, para conocer en qué subgrupos de población sería beneficioso un inicio precoz del tratamiento dialítico. Estos estudios deben diferenciar el efecto de los cuidados prediálisis del inicio precoz de la diálisis. Lo ideal sería aleatorizar a una muestra grande de pacientes que hubiesen recibido cuidados prediálisis adecuados a recibir TRS precoz o TRS con un comienzo estándar y seguirlos el tiempo suficiente como para que puedan existir diferencias en su morbilidad y mortalidad en caso de que las hubiese.

- Se recomienda la realización de estudios que permitan evaluar de modo riguroso la calidad de vida en los pacientes que inicien TRS de modo precoz frente a sus comparadores. Si una hipotética mejora en la morbilidad o mortalidad de los pacientes dializados precozmente no viniese acompañada de una mejora en la calidad de vida no tendría mucho sentido realizar el procedimiento. Unido a la calidad de vida está el aspecto de la aceptabilidad de los pacientes. Puede haber muchos que no estén dispuestos a asumir las fuertes restricciones que significa la TRS de modo precoz y prefieran aguantar sin ella el máximo tiempo posible.

- Sería conveniente acompañar los estudios sobre inicio precoz con un análisis de su coste-efectividad.

8. BIBLIOGRAFÍA

(1) de Francisco AL, Otero A. Insuficiencia renal oculta: estudio EPIRCE. Nefrología. 2005;25 Suppl 4:66-71.

(2) Otero A, Gayoso P, García F, de Francisco AL. Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: results of the pilot Spanish EPIRCE study. Kidney Int Suppl. 2005(99):S16-9.

(3) Alcázar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, González Parra E, Álvarez Guisasola F, et al. Documento de consenso SEN-SEMFYC sobre la enfermedad renal crónica. Nefrología. 2008;28(3):273-82.

(4) Skoreki K, Green J, Brener B. Insuficiencia renal crónica. En: Fauci A, Braunwauld E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, et al., eds. Harrison Principios de medicina interna. 17ª ed. Columbus (OH): McGraw Hill Medical; 2006. p. 1815-27.

(5) National Kidney Fundation. Definition and classification of stages of chronic kidney disease. K/DOQL clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification [monografía en internet] New York (NY): National Kidney Foundation; 2000 [citado 15 may 2008]. [aprox. 2 pantallas] Disponible en: http://www.kidney.org.

(6) Alcázar R, Orte L, Otero A. Enfermedad renal crónica avanzada. Nefrología. 2008;Suppl 3:3-6.

(7) Ferrer R, Hernández Jara J. Insuficiencia renal crónica. I: Definición, estadios evolutivos, mecanismos de progresión, etiología y criterios diagnósticos. Nefrología. 2001;21 Suppl 5:18-20.

(8) United States Renal Data System (USRD). Annual Data Report. Atlas Chronic Kidney Disease in the United Sates. [monografía en internet]. Bethesa (MD): United States Renal Data System (USRD); 2007 [citado 12 oct 2008]. Disponible en: http://www.usrds.org/adr.htm.

(9) Diálisis y Trasplante 2007 Informe preliminar: Registro Español de Enfermos Renales [Internet]. Santander: Sociedad Española de Nefrología; 2008 [citado 12 oct 2008]. Disponible en: http://www.senefro.org/modules/subsection/files/informe_preliminar_reer_2007_sen_2008.pdf?check_idfile=3558.

(10) Stengel B, Billon S, Van Dijk PC, Jager KJ, Dekker FW, Simpson K, et al. Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe, 1990-1999. Nephrol Dial Transplant. 2003;18(9):1824-33.

(11) Soriano Cabrera S. Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. Nefrología. 2004;24 Suppl 6(6):27-34.

(12) ERA-EDTA Registry. ERA-EDTA Registry 2006 Annual Report [Internet]. Amsterdam: Academic Medical Center; 2008 [citado 12 oct 2008]. Disponible en: http://www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2006.pdf.

(13) Biesenbach G, Schmekal B, Pieringer H, Janko O. Rate of decline of GFR and progression of vascular disease in type 2 diabetic patients with diabetic or vascular nephropathy during the last three years before starting dialysis therapy. Kidney Blood Press Res. 2006;29(5):267-72.

(14) Hakim RM, Lazarus JM. Initiation of dialysis. J Am Soc Nephrol. 1995;6(5):1319-28.

(15) Tattersall J. When to start dialysis: theory, evidence and guidelines. Contrib Nephrol. 2003(140):176-86.

(16) Korevaar JC, van Manen JG, Boeschoten EW, Dekker FW, Krediet RT. When to start dialysis treatment: where do we stand? Perit Dial Int. 2005;25 Suppl 3:S69-72.

(17) Shiao CC, Huang JW, Chien KL, Chuang HF, Chen YM, Wu KD. Early initiation of dialysis and late implantation of catheters adversely affect outcomes of patients on chronic peritoneal dialysis. Perit Dial Int. 2008;28(1):73-81.

(18) Tang SC, Ho YW, Tang AW, Cheng YY, Chiu FH, Lo WK, et al. Delaying initiation of dialysis till symptomatic uraemia--is it too late? Nephrol Dial Transplant. 2007;22(7):1926-32.

(19) Douma CE, Smit W. When to start dialysis? Nephrol Dial Transplant. 2006;21 Suppl 2:ii20-4.

(20) Wilson B, Harwood L, Locking-Cusolito H, Chen SJ, Heidenheim P, Craik D, et al. Optimal timing of initiation of chronic hemodialysis? Hemodial Int. 2007;11(2):263-9.

(21) Korevaar JC, Jansen MA, Dekker FW, Jager KJ, Boeschoten EW, Krediet RT, et al. When to initiate dialysis: effect of proposed US guidelines on survival. Lancet. 2001;358(9287):1046-50.

(22) Korevaar JC, Jansen MA, Dekker FW, Boeschoten EW, Bossuyt PM, Krediet RT. Evaluation of DOQI guidelines: early start of dialysis treatment is not associated with better health-related quality of life. National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative. Am J Kidney Dis. 2002;39(1):108-15.

(23) Obrador GT, Pereira BJ. Early referral to the nephrologist and timely initiation of renal replacement therapy: A paradigm shift in the management of patients with chronic renal failure. Am J Kidney Dis. 1998;31(3):398-417.

(24) NKF-KDOQI clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy: update 2000 [Internet]. New York (NY): National Kidney Foundation; 2000 [citado 15 may 2008]. Disponible en: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_updates/doqi_uptoc.html#pd.

(25) Churchill DN, Blake P, Jindal K, Toffelmire E, Goldstein M. Clinical Pratice Guidelines for Initiation of Dialysis. J Am Soc Nephrol. 1999;10 Suppl 13:S289-91.

(26) Caring for Australians with renal impairment (CARI). Level of renal function at which to initiate dialysis [Internet]. Acceptance onto dialysis. Westmead: Caring for Australians with renal impairment (CARI); 2005 [citado 22 oct 2008]. Disponible en: http://www.cari.org.au/DIALYSIS_accept_published/Level_of_renal_function_Aug_2005.pdf.

(27) Coronel, F. coord. Guía de práctica clínica en diálisis peritoneal [Internet]. Valencia: Sociedad Española de Nefrología; 2005 [citado 22 oct 2008]. Disponible en: http://www.senefro.org/modules/subsection/files/guas_de_dilisis_peritoneal.pdf?check_idfile=1173

(28) Gómez-Campdera FJ, Orte L, Aguilar MD, Fernández Giráldez E, Lazaro P, Sanz Guajardo D. Situación clínica del paciente en el momento de iniciar diálisis. Estudio INESIR. NESIR Group. Nefrología. 2006;26 Suppl 3:12-8.

(29) Churchill DN. An evidence-based approach to earlier initiation of dialysis. Am J Kidney Dis. 1997;30(6):899-906.

(30) Guideline 1.3: Measurement of renal function, when to refer and when to start dialysis. Nephrol Dial Transplant. 2002;17(suppl 7):10-1.

(31) Sociedad Espanola de Nefrología. Sociedad Española de Nefrología. Guías de centros de hemodiálisis [Internet]. Valencia: Sociedad Española de Nefrología; 2006 [citado 04 jun 2008]. Disponible en: http://www.senefro.org/modules/subsection/files/guiacentroshd130606_copy1.pdf?check_idfile=2402.

(32) Molina A, Montenegro J, Remón-Rodriguez C. Inicio de la diálisis peritoneal. Indicaciones y contraindicaciones de la diálisis peritoneal. Tipos de diálisis peritoneal. [Internet]. En: Sociedad Española de Nefrología. Guía de práctica clínica en diálisis peritoneal. Valencia: Sociedad Española de Nefrología; 2005 [actualizado en octubre 2005]; citado 04 jun 2008. Disponible en: http://www.senefro.org/modules/subsection/files/guas_de_dilisis_peritoneal.pdf?check_idfile=1173. 2005.

(33) Pons R, Torregosa E, Hernández-Jaras J, García H, Ríus A, Calvo C, et al. El coste del tratamiento farmacológico en la enfermedad renal crónica. Nefrología. 2006;26(3):358-64.

(34) Martin Hernández R. Aspectos económicos del tratamiento con diálisis de la IRCT. Nefrología. 1996(4):81-92.

(35) Varela Lema L, Ruano Raviña A. Efectividad y seguridad de las diferentes variantes de hemodiálisis y hemofiltración. Santiago de Compostela: Servizo Galego de Saúde, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2005. Informe Nº.: INF2005/03.

(36) Varela Lema L, Ruano Raviña A. Desarrollo y utilización de una escala de valoración de calidad construida para evaluar estudios que comparan modalidades de hemodiálisis. Nefrología. 2006;26(1):98-107.

(37) Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, et al. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. Am J Prev Med. 2001;20(3 Suppl):21-35.

(38) Castellano I, Gallego S, Labrador PJ, Gómez-Martino JR, Covarsi A. The start of renal replacement therapy in a Spanish department. Nefrología. 2006;26(4):445-51.

(39) Kazmi WH, Gilbertson DT, Obrador GT, Guo H, Pereira BJ, Collins AJ, et al. Effect of comorbidity on the increased mortality associated with early initiation of dialysis. Am J Kidney Dis. 2005;46(5):887-96.

(40) Beddhu S, Samore MH, Roberts MS, Stoddard GJ, Ramkumar N, Pappas LM, et al. Impact of timing of initiation of dialysis on mortality. J Am Soc Nephrol. 2003;14(9):2305-12.

(41) Cooper BA, Aslani A, Ryan M, Ibels LS, Pollock CA. Nutritional state correlates with renal function at the start of dialysis. Perit Dial Int. 2003;23(3):291-5.

(42) Traynor JP, Simpson K, Geddes CC, Deighan CJ, Fox JG. Early initiation of dialysis fails to prolong survival in patients with end-stage renal failure. J Am Soc Nephrol. 2002;13(8):2125-32.

(43) Arora P, Obrador GT, Ruthazer R, Kausz AT, Meyer KB, Jenuleson CS, et al. Prevalence, predictors, and consequences of late nephrology referral at a tertiary care center. J Am Soc Nephrol. 1999;10(6):1281-6.

(44) Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Dempster J, et al. The Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study: study rationale and design. Perit Dial Int. 2004;24(2):176-81.

(45) Ronco C. Technology of dialysis and associated methods. En: Hörl WH, Koch KM, Lindsay R, Ronco C, Winghester JF, eds. Replacement of renal function by dialysis. 5ª ed: Springer; 2004. p. 201-738.

(46) Levy J, Morgan J, Brown E. Oxford Handbook of Dialysis: A practical guide to dialysis and how to manage end stage renal failure. Oxford: Oxford University Press; 2004.

(47) Clinical practice guidelines on shared decision-making in the appropriate initiation of and withdrawal from dialysis. Renal Physicians Association/American Society of Nephrology Working Group. J Am Soc Nephrol. 2000;11(9):2 p following 1788.

(48) Balogun SA, Balogun RA, Evans J. Age-related differences in renal function at onset of renal replacement therapy in chronic kidney disease stage 5 patients. QJM. 2006;99(9):595-9.

(49) Rodríguez-Carmona A, Pérez-Fontán M. Inicio precoz de tratamiento renal sustitutivo con diálisis peritoneal. DyT. 2004;25(1):33-42.

(50) Pollock CA, Cooper BA, Harris DC. Early start peritoneal dialysis. Adv Chronic Kidney Dis. 2007;14(3):e27-34.

(51) Fleiss JL. The design and analysis of clinical experiments. New York: Wiley; 1986.

(52) Obrador GT, Arora P, Kausz AT, Ruthazer R, Pereira BJ, Levey AS. Level of renal function at the initiation of dialysis in the U.S. end-stage renal disease population. Kidney Int. 1999;56(6):2227-35.

(53) Caskey FJ, Wordsworth S, Ben T, de Charro FT, Delcroix C, Dobronravov V, et al. Early referral and planned initiation of dialysis: what impact on quality of life? Nephrol Dial Transplant. 2003;18(7):1330-8.

(54) Pena JM, Logrono JM, Pernaute R, Laviades C, Virto R, Vicente de Vera C. La referencia tardía al nefrólogo influye en la morbi-mortalidad de los pacientes en hemodiálisis. Un estudio provincial. Nefrología. 2006;26(1):84-97.

(55) Lhotta K, Zoebl M, Mayer G, Kronenberg F. Late referral defined by renal function: association with morbidity and mortality. J Nephrol. 2003;16(6):855-61.

(56) Rodrigo E, de Francisco AL, Escallada R, Ruiz JC, Fresnedo GF, Pinera C, et al. Measurement of renal function in pre-ESRD patients. Kidney Int Suppl. 2002(80):11-7.

(57) Tanaka A, Suemaru K, Araki H. A new approach for evaluating renal function and its practical application. J Pharmacol Sci. 2007;105(1):1-5.

ANEXOS

Anexo A. Estrategia de búsqueda

La revisión bibliográfica se ha realizado en febrero de 2009 con una estrategia de búsqueda específica, en las siguientes bases de datos:

BASES DE DATOS ESPECIALIZADAS EN REVISIONES SISTEMÁTICAS

Biblioteca Cochrane Plus

#1. RENAL INSUFFICIENCY término simple (MeSH)
#2. ((kidney*:TI OR renal*:TI) AND (Insuficien*:TI OR insufficien*:TI)) OR ((kidney*:ab OR renal*:ab) AND (Insuficien*:ab OR insufficien*:ab))
#3. (#1 OR #2)
#4. RENAL REPLACEMENT THERAPY término simple (MeSH)
#5. ((kidney:TI next replacement:TI next therapy:TI) OR cavh:TI OR (renal:TI next dialys*:TI) OR hemodial*:TI) OR (Tratamiento*:TI renal*:TI sustitut*:TI) OR (Dialisis*:TI renal*:TI)
#6. (#4 OR #5)
#7. ((start*:ti or time*:ti or initiat*:ti or (early:ti next dialy*:ti) or (late:ti next dialys*:ti) or (late:ti next referral:ti next dialys*:ti) or (residual:ti next renal:ti next function:ti) or (stage:ti next 3 next ckd:ti) or referral:ti) or inicio*:ti or estadi*:ti or refer*:ti)
#8. ((start*:ab or time*:ab or initiat*:ab or (early:ab next dialy*:ab) or (late:ab next dialys*:ab) or (late:ab next referral:ab next dialys*:ab) or (residual:ab next renal:ab next function:ab) or (stage:ab next 3 next ckd:ab) or referral:ab) or inicio*:ab or estadi*:ab or refer*:ab)
#9. (#7 OR #8)
#10. (#3 and #6 and #8)
#11. #10 (1997 hasta la fecha actual)

Base de datos del NHS Centre for Reviews and Dissemination. En esta última se incluyen las bases de datos HTA (Health Technology Assessment) que contiene informes de evaluación, DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness) que contienen revisiones de efectividad) y la NHSEED (Economic Evaluation Database) con documentos de evaluación económica.

#1. MeSH Renal Insufficiency EXPLODE 1
#2. ((kidney* OR renal*) AND (failure* OR insufficien*))
#3. #1 OR #2
#4. MeSH Renal Replacement Therapy EXPLODE 1
#5. ((kidney AND replacement AND therapy) OR cavh OR (renal AND dialys*) OR hemodial*)
#6. #4 OR #5
#7. (start* OR time* OR initiat* OR (early AND dialysis) OR (late AND dialysis) OR (late AND referral AND dialysis))

#8. #3 AND #6 AND #7
#9. #8 RESTRICT YR 1997

BASES DE DATOS GENERALES

La estrategia empleada en estas bases de datos, Medline, Embase, ISI Wok, ha sido la misma y se presenta a continuación:

MEDLINE (PUBMED)

#1 "Renal Insufficiency "[Mesh] OR ((Kidney* OR renal*)[TI] AND (Failure* OR Insufficien*)[TI])

#2 "Renal Replacement Therapy"[Mesh] OR "Kidney Replacement Therapy"[Ti] OR CAVH[Ti] OR "Renal Dialysis*" OR Hemodial*[TI]

#3 Start* OR Time* OR initiat* OR "Early dialysis" OR "late dialysis" OR "Late referral dialysis"

#4 (#1 AND #2 AND #3)

LIMIT: 1997

EXCLUSIÓN DE GRUPOS DE EDAD: All Adults

English, French, Italian, Spanish, Portuguese

Exclusión de artículos de opinión

EMBASE (Ovid)

#1. Kidney Failure/
#2. (Kidney* or Renal).ti.
#3. (Insufficien* or Failure).ti.
#4. 1 or 2 or 3
#5. Renal Replacement Therapy/
#6. "Kidney Replacement Therapy".ti.
#7. CAVH.ti.
#8. "Renal Dialysis".ti.
#9. Hemodial*.ti.
#10. 6 or 7 or 8 or 9
#11. (start* or time* or initiat*).af.
#12. "early dialysis".af.
#13. "late dialysis".mp. or "late referral dialysis.af. [mp=title, abstract]
#14. 11 or 12 or 13
#15. 4 and 10 and 14

#16. limit 15 to (human and (english or french or italian or portuguese or spanish) and yr="1997")
#17. limit 16 to adult <18 to 64 years>
#18. limit 17 to (editorial or letter or note)
#19. #17 NOT #18

ISI WoK

#1 TITLE=(Kidney* OR renal*) AND (Insufficien*)

#2 Title=("kidney replacement therapy" OR cavh OR "renal dialysis" OR hemodial* OR "Renal Replacement Therapy")

#3 Topic=(start* or time* or initiat* OR "early dialysis" OR "late dialysis" OR "late referral dialysis" OR " Residual renal function" OR "Stage 3 CKD" OR referral)

#4 (#1 AND #2 AND #3)

Timespan=1997-2008.

Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, IC, CCR-EXPANDED.

Refined by: [excluding] Document Type=(EDITORIAL MATERIAL) >

Languages=(ENGLISH OR SPANISH OR FRENCH OR OR ITALIAN OR PORTUGUESE)

BASES DE DATOS Y REPOSITORIOS DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN CURSO, tales como Clinicaltrials.gov, centerwatch, HSPROJ etc.

El resultado de todas estas búsquedas fue volcado en el gestor de referencias bibliográficas “endnote”, con el fin de eliminar los duplicados de cada una de estas búsquedas.

Anexo B. Tablas de evidencia

Autor/año	Tipo de estudio Seguimiento	Criterios inclusión/exclusión	Características de los pacientes	Resultados	Conclusiones autores	Comentarios	Clasificación estudios*	Puntuación estudios**
Shiao y cols. (2007) (17)	Cohortes Retrospectivo No se indica	-Criterios inclusión: Inicio PD entre 1997-2005 -Criterios exclusión: Muerte, trasferencia HD, transplante renal, transferencia otros hospitales, recobrar función renal o falta datos iniciales	N=275 (51 años) (H: 124) **Referencia nefrólogo** (≥6 o <6meses) **Implantación catéter:** Planeado: N=58 (refer >6: 81%) Tardío: N=217 (refer >6: 33%) **Inicio diálisis:** Early (GFR ≥5): N=110 (56 años) (H:65%) GFR:6,8±2,1 Seguimiento:28 meses Late (GFR<5): N=165 (48 años) (H:32%) GFR:3,5±0,9 Seguimiento: 31 meses	-Inicio tardío de diálisis: mejor supervivencia (p=0.012) menor riesgo hospitalización por todas las causas (p=0.025)	-No apoyan el inicio precoz de DP. Acentúan la importancia de la planificación en la implantación del catéter.	-Experiencia unico centro. -Posible sesgo selección en 35 pacientes.	II-2	5,9
Tang y cols. (2007) (18)	Cohortes Prospectivo 1 año	-Criterios inclusión: inicio PD 2002-2004 -Criterios exclusión: Falta de datos GFR antes inicio Enfermedad maligna RRT previo Trasplante previo	N=233 **Elective Starters (ES): GFR≤10** N=151 (57 años) (H:50,3%) GFR= 9,21±0,91 **Initial Refusers (IR):** N=82 (58 años) (H:53,7%) GFR=8,89±1,40	-Mortalidad año: 6,6% ES versus 18,3% IR (p=0.004) -Supervivencia 3,01 a favor ER (95%IC, 1.32-9.40)	-Consideran demasiado tarde el inicio del tratamiento al comienzo de la sintomatología urémica		II-2	7,2
Wilson y cols. (2007) (20)	Cohortes Retrospectivo 2 años	-Criterios inclusión: Inicio HD 2001-2005 ≥18 años Cuidados prediálisis -Criterios exclusión: No se indican	N=271 **Late: GFR<5** N=46 (17%) Blancos: 93,5% (66 años) (H:50%) **Intermediate: GFR=5-10** N=180 (66,4%) Blancos: 87,2% (64 años) (H: 60%) **Early: GFR>10** N=45 (16%) Blancos: 95,6% (71 años) (H: 75,6%)	-Mortalidad 2 años: 17.1% Late versus 41.7% Early (p=0.022) (ajustando por variables demográficas, comorbilidad, tratamientos asociados y GFR al inicio, desaparece beneficio inicio tardío) -Uso antihipertensivos efecto indep/débil en mortalidad 2 años.	-Sugieren que el estado de salud inicial es factor determinante de supervivencia a los 2 años más importante que el momento inicio diálisis.	-Experiencia unico centro. -Inicio diálisis en función de Cr_s y síntomas urémicos (no GFR MDRD). -Late: mayor proporción de jóvenes, empleados y tratamiento antihipertensivo.	II-2	5,9
Catellano y cols. (2006) (38)	Cohortes Retrospectivo 6 meses	-Criterios inclusión: Pacientes inician TRS entre 2003-2004 -Criterios exclusión:	N=117 (64 años)(H59,8%) **Programado:** N=65 (63 años) (H 58,5%) Clcr= 10,6±3,0 **No Programado:** N=52 (64 años) (H 65%) CLcr=9,3±4,4	-Días hospitalización: P=3.0±8.7 NP=23.6±17.9 (p<0.001) -Mortalidad 6 meses: P=4.6% NP= 11.5% (p>0.05)	-Importancia clínica y económica de inicio programado de diálisis, asociado a mejor situación clínico-metabólica, ¤ hospitalizaciones y ¤ mortalidad 6 meses.	-Experiencia un centro	II-2	5,75
Kazmi y	Cohortes	-Criterios inclusión:	N=302.287 (61 años) (H:53%)	-Los pacientes que inician	-Mayores GFR al inicio se	Limitaciones:		

Autor/año	Tipo de estudio Seguimiento	Criterios inclusión/exclusión	Características de los pacientes	Resultados	Conclusiones autores	Comentarios	Clasificación estudios*	Puntuación estudios**
cols. (2005) (39)	Retrospectivo	≥18 años >67 años cubiertos por Medicare por lo menos 2 años antes inicio diálisis Pacientes ¤ riesgo (no DM, IC, enfermedad cardíaca) -Criterios exclusión: No datos GFR Pacientes con SIDA o cáncer.	Blancos 63% Negros 30% **Grupo GFR<5 ml/min/1.73m^2** N= 51.645 (56 años) (H: 44%) Blancos 55% Negros 34% GFR=3,9±0,8 **Grupo GFR=5-7,5** N= 99.940 (60 años) (H: 50%) Blancos 63% Negros 30% GFR= 6,3±0,7 **Grupo GFR =7.6-10** N=74.656 (63 años) (H: 57%) Blancos 64% Negros 30% GFR= 8,6±0,7 **Grupo GFR>10** N=76.046 (65 años) (H: 58%) Blancos 67% Negros 28% GFR= 13,8±4	diálisis GFR>10 presentan 42% ¤ riesgo muerte que los que lo inician con GFR<5.	relacionan con mayor riesgo de muerte. -Iniciar la diálisis antes de GFR<10 no parece un buen marcador pronóstico.	-Medida GFR por ecuación MDRD. -Datos incompletos de comorbilidad. -Sesgo tiempo de referencia, sesgo de supervivencia, sesgo referencia tardía al nefrólogo. -No información sobre indicaciones clínicas inicio diálisis.	II-2	3,9
Beddhu y cols. (2003) (40)	Cohortes Prospectivo	- Criterios inclusión: Pacientes inician diálisis 1996-1997 -Criterios exclusión: < 18 años Terapia renal previa Duplicidad datos Pérdida datos (edad, sexo, raza, peso, altura, BUN, Cr, Alb, Hcto, Bicarbonato)	N=2.920 (59 años) (H: 53%) Blancos 64% Negros 28% **Late: GFR ≤ 7,5 ml/min** N=1.476 (H: 49%) (57 años) Blancos 63% Negros 28% **Early: GFR> 7,5 ml/min** N=1.444 (H: 57%) (61 años) Blancos 65% Negros 28%	-GFR (MDRD): cada ¤ 5 ml/min se produce ¤ 14% riesgo muerte. (HR: 1,14 95%IC 1,06-1,22) Utilizando formula C-G (Clcr) HR:1,08 -Utilizando Clcr: cada ¤ 5 ml/min en Clcr no se relaciona con ¤ riesgo muerte.	-No hay suficiente evidencia que apoye el inicio precoz de la diálisis. -Consideran que los pacientes con indicaciones clínicas obvias, deberían iniciar la diálisis con independencia del nivel GFR.	-Existencia de factores de confusión no medidos (marcadores de inflamación, indicaciones clínicas para el inicio diálisis) -Población formada únicamente por pacientes que inician diálisis (sesgo de supervivencia y tiempo referencia) Medidas estado nutricional no validadas (influye GFR MDRD)	II-2	7,4
Cooper y cols. (2003) (41)	Cohortes Retrospectivo 8.5 años	-Criterios inclusión: Medida Cr al inicio Medida estandarizada estado nutricional 6 meses antes inicio diálisis	N=134 **Precoz: Clcr > 10 ml/min** N=26 (56 años) (H: 17%) **Tardío: Clcr ≤ 10 ml/min** N=108 (61 años) (H: 38%)	Relación directa entre función renal y nitrógeno total (r^2=0.21, p<0.0001) 40% pacientes con Clcr<10 al inicio están más malnutridos.	-Apoyan inicio diálisis antes de función renal caiga < 10 ml/min. -El retraso en el inicio de la diálisis ¤ riesgo compromiso nutricional.	Limitaciones: -Diseño retrospectivo -Uso ecuación C-G (basada en Cr sérica)	II-2	2,65
Traynor y	Cohortes	-Criterios inclusión:	N=235	-Relación inversa significativa	-No apoyan el inicio	-Supervivencia :		

Autor/año	Tipo de estudio Seguimiento	Criterios inclusión/exclusión	Características de los pacientes	Resultados	Conclusiones autores	Comentarios	Clasificación estudios*	Puntuación estudios**
cols. (2002) (42)	Retrospectivo	incluidos registro GRI -Criterios exclusión: Diálisis previa Referencia Ccr<20 ml/min <180 días entre referencia nefrólogo e inicio diálisis	**Early: (Clcr≥8,3 ml/min)** N=119 (51 años inicio) (H 77,3%) (12 diabéticos) **Late: (Clcr<8,3 ml/min)** N=116 (56 años inicio) (H 56%) (39 diabéticos)	Clcr y supervivencia RR=1,1 (95%IC 1,01-1,21, p=0.024) Ligero/significativo ¤ riesgo muerte asociado al inicio temprano de la diálisis	precoz de la diálisis.	t_0= Ccr=20 ml/min (antes inicio diálisis)	II-2	6,9
Korevaar y cols. (2001) (21)	Cohortes Prospectivo Multicéntrico 2 años	-Criterios inclusión: Periodo de inclusión Enero 1997- Mayo 1999 ≥18 años, datos RRF 0-4 semanas antes inicio diálisis, no RRT previo -Criterios exclusión: Datos basales insuficientes Enfermedad maligna No cuidados predialisis	N=235 **Inicio precoz : (GFR=7,1)** N=159 (57 años) (H: 60%) Seguimiento= 34 meses **Inicio tardío: (GFR=4,9)** N=94 (56 años) (H: 65%) Seguimiento= 33 meses	-¤ riesgo muerte en el retraso de la diálisis. (¤22% riesgo muerte con el retraso inicio que indique ¤ GFR 1 ml/min/1.73m^2) -Supervivencia 3 años: 2,5 meses a favor inicio precoz.	-Se cuestionan el beneficio de incorporar a la práctica clínica las recomendaciones de DOQI, a pesar del aparente beneficio del inicio precoz.	-Sesgo tiempo referencia	II-2	6,8
Arora y cols. (1999) (43)	Cohortes Retrospectivo	-Criterios inclusión: Pacientes inician diálisis entre Oct 1992- Dic 1997 >18 años	N=135 **Early: (> 4 meses)** N=105 (61 años) (H: 47%) Blancos 54% Seguimiento nefrológico previo: 25 meses 17% inicio GFR<5 **Late: (< 4 meses)** GFR<5 N=30 (55 años) (H: 44%) Blancos 53% 43% inicio GFR<5 Seguimiento nefrológico previo: 1 mes	-Inicio GFR<5 más frecuente entre LR y > hipoalbuminemia; menos frecuente ¤ edad y raza blanca.	-La referencia tardía al nefrólogo es causa del retraso en el inicio de la diálisis.		II-2	2,2

* Clasificación del nivel de calidad de evidencia científica de la US Preventive Services Task Force.

** Calidad de los estudios según la escala específicamente diseñada.

Anexo C. Niveles de calidad de la evidencia científica (US Preventive Services Task Force)

Nivel de evidencia	Descripción
I	Evidencia de al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado diseñado de forma apropiada
II-1	Evidencia de ensayos clínicos controlados bien diseñados, pero no aleatorizados
II-2	Evidencia de estudios de cohortes o de casos-controles bien diseñados, preferentemente multicéntricos
II-3	Evidencia de múltiples series comparadas en el tiempo con o sin intervención (incluye experiencias no controladas accidentales)
III	Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas o informes de comibles de expertos

Fuente: U.S. Preventive Services Task Force. (1996). Guide to clinical preventive services (2ond Ed). Baltimore: Williams & Wilkin

Anexo D. Relación de los artículos excluidos

CITA	CAUSA DE EXCLUSIÓN
No author list. (1999)	Revisión narrativa
Amaresan y cols. (2008)	Revisión narrativa
Arora y cols. (1999)	Evalúa el momento de referencia al nefrólogo (±4 meses)
Bagolun y cols. (2006)	Estudio transversal
Ballerini y cols. (2002)	Describe la situación del paciente a inicio del tratamiento sustitutivo y la elección de tratamiento (HD, PD) (no datos GFR o Clcr)
Barrett y cols. (1997)	Fallo renal irreversible Modelo que predice la mortalidad temprana en ARF (no GFR ni Clcr)
Ben Hamida y cols. (2007)	Cuidados prediálisis, fallo renal
Berkoben y cols. (1999)	Revisión narrativa
Biesenbach y cols. (2006)	Evalúa cómo progresa la insuficiencia renal en pacientes diabéticos tipo II con NPd o NPv (no compara inicio precoz versus tardío)
Bradbury y cols. (2007)	Factores predictivos de mortalidad durante el primer año en HD (no GFR)
Caskey y cols. (2003)	Evalúa el efecto del momento de referencia al nefrólogo en la calidad de vida (diferencia no significativa GFR al inicio)
Cordonnier y cols. (2002)	Momento de referencia a la consulta del nefrólogo y cuidados prediálisis
Curtis y cols. (2002)	Describe las características de los pacientes con IRC que inician TRS en Canadá entre 1998-1999
Douma y cols. (2006)	Revisión narrativa, descripción de dos casos
Gallego y cols. (2003)	Evalúa la influencia del momento de referencia al nefrólogo
Gómez-Campedrá y cols. (2006)	Describe la situación clínica al inicio de la diálisis
Goldwaser y cols. (1999)	No compara inicio precoz versus tardío
Hwang y cols. (2004)	Evalúa el uso de un índice (KP) como criterio para de terminar el momento óptimo de inicio de TRS
Hidaka y cols. (2003)	Investiga los cambios en GFR y volumen de orina 6 meses antes y 48 meses después del inicio de DP
Ifudu y cols. (1998)	No determina GFR o Clcr
Jansen y cols. (2002)	Factores que influyen el descenso de GFR residual Compara HD versus PD (3-6-12 meses)
Jaar y cols. (2005)	Compara la supervivencia de los pacientes sometidos a HD y PD, pero presentan similar GFR al inicio Edad >17 años
Johnson y cols. (2003)	Estudia factores de riesgo que influyen en el descenso RRF en pacientes inician DP
Johnson y cols. (2007)	Modelo que predice mortalidad y progresión hacia RRT en pacientes con GFR < 60 ml/min/1.73m^2
Jones y cols. (2006)	Eficacia de los cuidados prediálisis en la disminución GFR y su influencia en la mortalidad
Kaizu y cols. (2002)	Serie de casos Tamaño de muestra pequeño (n=13)
Lhotta y cols. (2003)	Momento de referencia al nefrólogo
Lorenzo y cols. (2003)	No compara inicio precoz versus tardío
Lucas y cols. (2003)	Cuidados prediálisis
Macleod y cols. (1998)	Compara distintas modalidades de tratamiento

CITA	CAUSA DE EXCLUSIÓN
Navaneethan y cols. (2008)	Identifica factores relacionados con la referencia tardía al nefrólogo
Obrador y cols. (1998)	Revisión narrativa
Obrador y cols. (1999)	Estudio descriptivo
Owen y cols. (2003)	Revisión narrativa
Peña y cols. (2006)	Momento de referencia al nefrólogo (± 4 meses)
Pupim y cols (2002)	Evalúa la evolución del estado nutricional tras el inicio HD
Pupim y cols. (2003)	Influencia de un pobre estado nutricional al inicio HD en estancias e ingresos hospitalarios durante el primer año
Shin y cols. (2007)	Momento de referencia al nefrólogo (± 3 meses)
Tattersall J. (2003)	Revisión narrativa
Walters y cols. (2000)	Describe la mortalidad de los pacientes al año de comenzar TRS (no datos GFR o Clcr)

Consellería
de Sanidade

Saúde Pública
e Planificación

Análise/Estudos

12

E

Eficacia y efectividad del inicio precoz del tratamiento renal sustitutivo en la insuficiencia renal crónica avanzada

XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE