

PROTOCOLO DE ESTUDIO CLÍNICO

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD Y EFECTIVIDAD DE LA HEMODIÁLISIS PROGRESIVA EN
PACIENTES INCIDENTES

CÓDIGO DEL PROTOCOLO:

Estudio EHDiPPI

VERSIÓN:

Versión 2 de 10 de Marzo de 2017

PROMOTOR e INVESTIGADORES COORDINADORES:

Dr. Javier L. Deira Lorenzo
Sección de Nefrología
Complejo Hospitalario de Cáceres

Dr. Miguel A. Suárez Santisteban
Unidad de Nefrología
Hospital Virgen del Puerto de Plasencia

Con el aval de la Consejería de Salud y Política Social de Extremadura, y de la Sociedad Española de Nefrología



Este documento es propiedad del promotor y contiene información confidencial sometida a secreto profesional. Ni este documento, ni la información en él contenida puede ser divulgado, publicado, revelado o transferido de cualquier otro modo a una tercera parte, en ninguna forma sin consentimiento por escrito del promotor, a excepción de las autoridades sanitarias y comités éticos que lo requieran.

1. ÍNDICE

1.	Hoja de firma.....	3
2.	Resumen del estudio.....	4
3.	Calendario de visitas.....	7
4.	Introducción.....	8
5.	Objetivos.....	11
6.	Diseño.....	12
7.	Elección e inclusión de sujetos.....	14
7.1.	Procedimiento y materiales de reclutamiento.....	14
7.2.	Criterios de inclusión.....	14
7.3.	Criterios de exclusión.....	14
8.	Información y obtención del consentimiento informado de sujetos.....	15
9.	Intervención.....	16
9.1.	Hemodiálisis progresiva.....	16
9.2.	Inicio de HD progresiva.....	16
9.3.	Criterios de progresión.....	16
9.4.	Sistemas de controles.....	17
10.	Procedimientos del estudio.....	18
10.1.	Visita de selección.....	18
10.2.	Visita basal.....	19
10.3.	Visita de seguimiento mensual.....	19
10.4.	Visita de seguimiento trimestral.....	20
10.5.	Visita de seguimiento anual.....	20
10.6.	Visita fin de seguimiento.....	20
11.	Retirada de sujetos.....	22
11.1.	Criterios de retirada.....	22
11.2.	Procedimiento de retirada.....	22
11.3.	Sustitución de sujetos.....	22
12.	Valoración de seguridad.....	23
12.1.	Parámetros de seguridad.....	23
12.2.	Registro de acontecimientos adversos.....	23
13.	Valoración de la eficacia.....	24
13.1.	Parámetros de la efectividad.....	24
14.	Valoración de la eficiencia.....	25
14.1.	Parámetros de eficiencia.....	25
15.	Estadística.....	26
15.1.	Tamaño de la muestra.....	26
15.2.	Poblaciones de análisis.....	26
15.3.	Análisis intermedios.....	26
15.4.	Métodos estadísticos.....	26
16.	Control y garantía de calidad.....	29
17.	Aspectos éticos y legales.....	29
17.1.	Tipo de estudio.....	29
17.2.	Compromiso de publicación.....	29
17.3.	Respeto de la confidencialidad.....	29
18.	Manejo de los datos y archivo de los registros.....	30
18.1.	Cuaderno de recogida de datos.....	33
18.2.	Conservación de los registros.....	30
19.	Financiación.....	31
20.	Política de publicación.....	31
21.	Índice de abreviaturas.....	32
22.	Referencias bibliográficas.....	33

1. HOJA DE FIRMA DEL PROTOCOLO POR LOS INVESTIGADORES COORDINADORES

El Dr. Javier L. Deira Lorenzo, médico especialista de la Sección de Nefrología del Complejo Hospitalario de Cáceres, y el Dr. Miguel A. Suárez Santisteban, médico especialista de la Unidad de Nefrología del Hospital Virgen del Puerto de Plasencia.

Hacen constar:

Que han diseñado y supervisado el protocolo del estudio clínico titulado “Evaluación de la seguridad y efectividad de la HemoDiálisis Progresiva en Pacientes Incidentes” con código “EHDiPPI”, en su versión 2 de 10 de febrero de 2017

1. Que el estudio clínico cumple las normas éticas y legales; y que respetarán las Guías de Buena Práctica Clínica aplicables en la realización de este tipo de estudios.
2. Que aceptan participar como investigadores coordinadores en este estudio clínico.
3. Que cuentan con los recursos materiales y humanos necesarios para llevar a cabo el estudio clínico, sin que ello interfiera en la realización de otro tipo de estudios ni en otras tareas que tiene habitualmente encomendadas.
4. Que los colaboradores que necesitan para realizar el estudio clínico propuesto son idóneos.
5. Que se comprometen a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en el protocolo con dictamen favorable del Comité Ético y de Investigación Clínica (CEIC).
6. Que el presente estudio clínico se enmarca como “Investigación clínica sin ánimo comercial: Investigación llevada a cabo por los investigadores sin la participación de la industria farmacéutica o de productos sanitarios” al reunir todas las características recogidas en el artículo 2, punto 2e del Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.

En Cáceres, a día 20 de marzo de 2017

Firmado:

Dr. Javier L. Deira Lorenzo
Investigador coordinador

Dr. Miguel A. Suárez Santisteban
Investigador coordinador

2. RESUMEN DEL ESTUDIO

2.1. Título: “Evaluación de la seguridad y efectividad de la HemoDiálisis Progresiva en Pacientes Incidentes”

2.2. Código del protocolo: EHDiPPI

2.3. Promotor e investigadores coordinadores:

Dr. Javier L. Deira Lorenzo, del Complejo Hospitalario de Cáceres (Cáceres)

Dr. Miguel A. Suárez Santisteban, del Hospital Virgen del Puerto (Cáceres)Dr

2.4. Monitor: Delos Clinical Contract research organization (CRO)

2.5. Investigadores y centros participantes, por orden alfabético:

1. Dra Giannina Elena García Rodríguez . Hospital Arquitecto Marcide del Ferrol. A Coruña.
2. Dr. Miguel A. Suárez. Hospital Virgen del Puerto de Plasencia. Cáceres.
3. Dr. Javier Deira. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres
4. Dr. Jorge Huertas. Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas. Quito. (Ecuador)
5. Dr. José De La Flor. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid
6. Dra. Francisca López. Hospital Costa del Sol de Marbella. Málaga
7. Dr. Antonio Gascón. Hospital Obispo Polanco. Teruel
8. Dr. Eduardo Torregrosa. Hospital de Manises. Valencia
9. Dr. Jesús Grande. Hospital Virgen de la Concha. Zamora

2.6. Comité ético de referencia: Comité Ético y de Investigación Clínica de Cáceres

2.7. Diseño: Estudio experimental

- Tipo de control: controlado con procedimiento de práctica clínica habitual
- Procedimiento de asignación de intervención: aleatorizado
- Nivel y método de enmascaramiento: estudio abierto

2.8. Objetivo primario: Evaluar la seguridad, efectividad y eficiencia de la hemodiálisis (HD) progresiva con una sesión por semana como modalidad de inicio del tratamiento renal sustitutivo (TRS), comparada con los que inician TRS con la modalidad de HD convencional.

2.9. Objetivos específicos:

1. Evaluar la no inferioridad en la supervivencia a los dos años entre los pacientes que inician TRS en la modalidad de HD progresiva comparados con los que inician TRS en HD convencional.
2. Comparar las hospitalizaciones, independientemente de su causa, entre los pacientes que inician TRS en la modalidad de HD progresiva comparados con los que inician TRS en HD convencional.

3. Comparar el mantenimiento de la función renal residual (FRR) de los pacientes que inician TRS en la modalidad de HD progresiva respecto de aquellos que inician TRS con HD convencional.
4. Comparar el grado de control de la anemia, del metabolismo óseo-mineral y de la cardiopatía hipertrófica de los pacientes que inician TRS en la modalidad de HD progresiva respecto de aquellos que inician TRS con HD convencional.
5. Comparar la calidad de vida de los pacientes que inician TRS en la modalidad de HD progresiva respecto de aquellos que inician TRS con HD convencional.
6. Comparar la eficiencia (costes) de la modalidad de HD progresiva respecto de aquellos que inician TRS con HD convencional.

2.10. Población del estudio: pacientes mayores de 18 años, con enfermedad renal crónica (ERC) estadio 5, que inicien HD como TRS con una FRR, medida por aclaramiento renal de urea (KrU), \geq 4 ml/min/1.73m².

2.11. Tamaño de la muestra: 156 pacientes

2.12. Criterios de inclusión:

1. Pacientes incidentes mayores de 18 años con ERC estadio 5 que tengan indicación, u opten, por la HD como modalidad de inicio del TRS.
2. FRR medida por KrU \geq 4 ml/min/1.73m².
3. Firma del consentimiento informado antes de cualquier actividad relacionada con el estudio.

2.13. Criterios de exclusión:

1. Indicación urgente de inicio de HD (definido en el punto 7.4 del protocolo).
2. Pacientes no incidentes, es decir que ya estuvieran previamente en TRS en la modalidad de diálisis peritoneal o con trasplante renal.
3. Neoplasia activa en el momento de la inclusión.
4. Enfermedad cardiovascular definida como: Insuficiencia Cardíaca clase IV de la HYHA, angina inestable o cardiopatía isquémica que haya motivado ingreso en los últimos 3 meses.
5. Síndrome cardio-renal
6. Enfermedad inflamatoria activa con tratamiento inmunosupresor.
7. Síndrome hepato-renal.

2.14. Grupos de intervención:

- Grupo experimental: 76 pacientes que inician TRS en la modalidad de HD progresiva, iniciando programa con una sola sesión por semana.
- Grupo control: 76 pacientes que inician TRS con HD convencional (tres sesiones por semana).

2.15. Visitas del estudio

- Visita de selección.
- Visita basal.
- Visita de seguimiento mensual
- Visita de seguimiento trimestral
- Visita de seguimiento anual
- Visita fin de seguimiento

2.16. Periodos del estudio

- Periodo de reclutamiento: 18 meses
- Periodo de seguimiento: 24 meses

2.17. Calendario del estudio:

- Inicio del estudio: segundo trimestre de 2017
- Fin del periodo de reclutamiento: tercer trimestre de 2018
- Fin del periodo de seguimiento: tercer trimestre de 2020
- Fin del estudio: cuarto trimestre de 2020

3. CALENDARIO DE VISITAS

	Visita selección	Visita basal	Visita Mensual*	Visita trimestral	Visita anual	Visita fin seguimiento
Criterios inclusión y exclusión	X					
Consentimiento informado	X					
Registro de datos demográficos		X				
Registro de datos comorbilidad		X				
Registro de etiología de ERC		X				
Ingresos hospitalarios			HDP	X		X
Datos referentes a la técnica&			HDP	X		X
Función renal residual		X	HDP	X		X
Bioimpedancia		X	HDP	X		X
Estado ácido-base y electrolítico		X	HDP	X		X
Parámetros eritropoyéticos		X	HDP	X		X
Parámetros del metabolismo óseo-mineral		X		X		X
Parámetros nutrición-inflamación		X		X		X
Parámetros férricos		X		X		X
KDQOL ³⁶ US Spanish		X		X		X
Tratamiento habitual		X		X		X
Ecocardiograma#		X			X	X

*La visita mensual y las determinaciones marcadas como HDP, solo se realizará para los pacientes en HD progresiva

#El ecocardiograma solo se realizará al inicio, a los 12 y 24 meses.

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

4. INTRODUCCIÓN

La HD convencional asistida en centro sanitario es el tratamiento de la ERC estadio 5D más utilizado en todo el mundo.¹ Se define como aquella que se realiza al paciente de forma ambulatoria, 3 días por semana durante 3 a 5 horas. Sin embargo, esta modalidad de tratamiento tiene una mortalidad inaceptablemente alta (10-20% por año); habiéndose atribuido, entre otras cosas, a una deficiente depuración de toxinas urémicas. Para intentar mejorar estos resultados se han propuesto nuevas técnicas y programas de HD, basados en un aumento tanto de la dosis como del número de sesiones, respecto a las utilizadas en la HD convencional.² No obstante, recientes ensayos controlados y aleatorizados han mostrado resultados inconsistentes, en términos de beneficio clínico, con dichas programas.^{3,4} Además, un número mayor de sesiones se ha asociado con una menor supervivencia del acceso vascular,⁶ y con una pérdida más acelerada de la FRR,⁶ por una mayor exposición de la sangre a la membrana del dializador, junto a episodios frecuentes de hipotensión.^{6,7}

La FRR contribuye, entre otras cosas, al mantenimiento de la homeostasis del medio interno, a la producción endógena de vitamina D y de eritropoyetina, y a depurar toxinas urémicas ligadas a proteínas las cuales son pobremente dializadas.^{8,9} Por ello, el mantenimiento de la FRR en los pacientes que empiezan TRS con HD debe ser un objetivo básico pues ésta desempeña un papel crucial en la adecuación de la diálisis¹⁰, en la calidad de vida, y en la supervivencia.^{11,12}

Las guías de la *National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF KDOQI 2015)¹ recogen como objetivo final del tratamiento renal sustitutivo (TRS) la mejora de la calidad de vida y de la supervivencia del paciente; y distinguen entre la diálisis adecuada y el adecuado cuidado del paciente en diálisis. En pacientes con una FRR cuantitativamente significativa, medida por un aclaramiento renal de urea (KrU) mayor de 3 ml/min/1.73m², sugieren reducir la dosis de diálisis o la frecuencia de sesiones por semana. En estos casos cifran como diálisis adecuada aquella que alcanza un *Kt/V* estándar (stdKt/v) de 2.3 volúmenes semanales, incluyendo en ella el aclaramiento renal y la ultrafiltración. Sin embargo, y a pesar de que más del 50 % de los pacientes que inician TRS presentan un KrU mayor de 3 (mL/min/1.73m²)¹³ pocos centros siguen esta recomendación.

La HD incremental o progresiva es una modalidad de inicio de HD adaptada a las necesidades del paciente y a su FRR. Comienza con una frecuencia de diálisis baja, y esta se va incrementando según declina el volumen diurético y la FRR.^{10,14,15}

4.1. Justificación

En 2015 iniciaron TRS en España 134,3 pacientes por millón de población (p.m.p), cifra que se eleva hasta los 157,8 entre los mayores de 45 años, los 404 pacientes entre los mayores de 65 años, y los 436 pacientes entre los mayores de 75 años (p.m.p y año). De ellos, el 78 % utilizan la HD como TRS inicial, el 17% diálisis peritoneal (DP) y el 5% el trasplante.¹⁶

La mortalidad global en los últimos 10 años se mantiene en el 8%. Sin embargo, entre los pacientes tratados con HD en 2015 esta llegó al 15,5 %. Desglosada por grupos de edad fue: del 8.5% para los pacientes comprendidos entre los 45-65 años, del 15% entre los 65-

75 años y del 24% para los > de 75 años. Por su parte, en DP la mortalidad en 2015 fue del 9,1% y en el trasplante renal anticipado del 2,4%.¹⁶

La supervivencia global en casi 55.000 incidentes (pacientes que comenzaron TRS entre el 2004 y el 2014) fue del 91% el primer año, del 81 a los 2 años y del 57% a los 5 años. La mediana fue de 6,22 años (IC del 95%: 6,10-6,32). Con un análisis multivariante el riesgo relativo para los pacientes que iniciaron TRS con trasplante renal anticipado fue del 0,13 (IC del 95%: 0.12-0.14) y del 0,91 (IC del 95%: 0,86-0,96) para los pacientes que iniciaron con DP, respecto de aquellos que iniciaron en HD convencional. El sexo femenino confiere un RR del 0.88 (IC 95%: 0.85-0.91); mientras que la presencia de diabetes como causa de ERC confiere un RR del 1.24 (IC 95%: 1.20 - 1.29). Por grupos de edad el RR es del 2.14 (IC del 95%: 1.95-2.34) para los mayores de 45 años; del 2,78 (IC del 95%: 2,53-3,75) para los mayores de 65 años, y del 3,75 (IC del 95%: 3,42-4,12) para los mayores de 75 años.¹⁶

Por otra parte, se conoce desde hace tiempo que es posible obtener una dosis adecuada de diálisis con 2 sesiones semanales, siempre que tengamos un KrU igual o superior a 2,5ml/min.^{10,17,18} Sin embargo, ha sido recientemente cuando el interés en este campo ha crecido, publicándose numerosos trabajos y editoriales.

Kamyar Kalantar-Zadeh et al^{13,19} en EEUU o José Luis Teruel y colaboradores²⁰ en España, han publicado su importante experiencia en HD incremental y sus buenos resultados en pacientes que inician TRS en HD con 2 sesiones semanales. Ambos han mostrado que, en países sin problemas de recursos económicos, este número de sesiones preserva la FRR en pacientes incidentes y consigue una tasa de supervivencia similar a la obtenida con la HD convencional.^{13,18-20} En la actualidad, algunos autores se plantean el número de sesiones con las que debe iniciar un paciente tratamiento renal sustitutivo (TRS) en la modalidad de HD, y su implicación en el mantenimiento de la FRR.^{10,15,21}

Si bien parece atrevido, no deja de ser lógico, transitar de una manera más gradual desde el estadio 5 noD al estadio 5HD. Así surge la idea de la HD progresiva, donde el paciente inicia HD con una sesión por semana y aumenta, de una a dos y de dos a tres, con el declinar del volumen diurético y/o de la FRR.²¹

En 2012 comenzamos en nuestros centros un programa piloto de HD progresiva con una sola sesión por semana, en pacientes incidentes con importante diuresis, escasa sintomatología urémica y/o con fistulas AV poco desarrolladas. En ningún caso esta modalidad condicionó su inicio precoz (es decir no empezaron con mayor FRR para poder comenzar con HD progresiva). En este periodo hemos tratado 40 pacientes (25 varones y 15 mujeres) con una edad de 73±10,7 (rango 88-42) años. Un 32% eran portadores de catéter. Falleció un paciente por neumonía (a los 89 años, después de 22 meses en HD progresiva), otro salió de programa por decisión familiar (85 años, 2 meses en HD progresiva) y un tercero se trasplantó de vivo a los 50 días en HD progresiva, los tres estando con una sesión por semana. El 68% no tuvieron ningún ingreso (relacionado o no con su tratamiento). El tiempo de permanencia antes de pasar a dos (o a tres sesiones por semana), fue de 222±216 días (rango 43-876); llegando a este periodo de tiempo el 35% de los pacientes. En los pacientes con etiología glomerular o vascular esta permanencia fue de 98 días, y en aquellos con nefropatía tubulo-intersticial fue de 376 días. Durante el tiempo de seguimiento con esta estrategia se realizaron 1172 sesiones, de las 3516 que se habrían realizado con una pauta de HD convencional. Al progresar a 2 sesiones por semana están en esa frecuencia una media de 87±166 (rango 0-560); evitándose 459 sesiones. Ello supuso un ahorro de 530.000€ en sesiones, elevándose a 635.000€ si

incluimos el coste ponderado del transporte sanitario; superior a 17,000€ por paciente. Estos resultados fueron comunicados, en parte, en el pasado Congreso de la S.E.N²². En conclusión, y según nuestra experiencia y la de otros autores²³⁻²⁵, la HD progresiva en pacientes incidentes con una sesión por semana puede ser una opción válida, que disminuye el número de sesiones (y desplazamientos) con la mejoría de la calidad de vida que ello supone, y que permite reducir considerablemente los costes, presentando escasas complicaciones. Sin embargo en la actualidad no existe estudios randomizados y controlados que lo avalen.

Sobre la base de estos datos planteamos como hipótesis que el inicio del TRS en la modalidad de HD progresiva con una sola sesión por semana puede contribuir a preservar la FRR, mantener con ello el aclaramiento continuo renal de moléculas medias y solutos unidos a proteínas, y por tanto no obtener, en términos de supervivencia e ingresos hospitalarios, peores resultados que los conseguidos con la HD convencional con tres sesiones por semana.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo principal

Evaluar la seguridad, efectividad y eficiencia de la HD progresiva con una sesión por semana como modalidad de inicio del TRS, comparada con aquellos pacientes que inician TRS con la modalidad de HD convencional.

5.2. Objetivos específicos

1. Evaluar la no inferioridad en la supervivencia a los dos años entre los pacientes que inician TRS en la modalidad de HD progresiva comparados con los que inician TRS en HD convencional.
2. Comparar las hospitalizaciones, mediante número y de días de ingreso, y la causa que lo genera, entre los pacientes que inician TRS en la modalidad de HD progresiva y los que inician TRS en HD convencional.
3. Comparar el mantenimiento de la FRR de los pacientes que inician TRS en la modalidad de HD progresiva respecto de aquellos que inician TRS con HD convencional.
4. Comparar el control de la anemia, del metabolismo óseo-mineral y de la cardiopatía hipertrófica de los pacientes que inician TRS en la modalidad de HD progresiva respecto de aquellos que inician TRS con HD convencional.
5. Comparar la calidad de vida de los pacientes que inician TRS en la modalidad de HD progresiva respecto de aquellos que inician TRS con HD convencional.
6. Evaluar la eficiencia (costes) del TRS, en la modalidad de HD progresiva respecto de aquellos que inician TRS con HD convencional.

6. DISEÑO

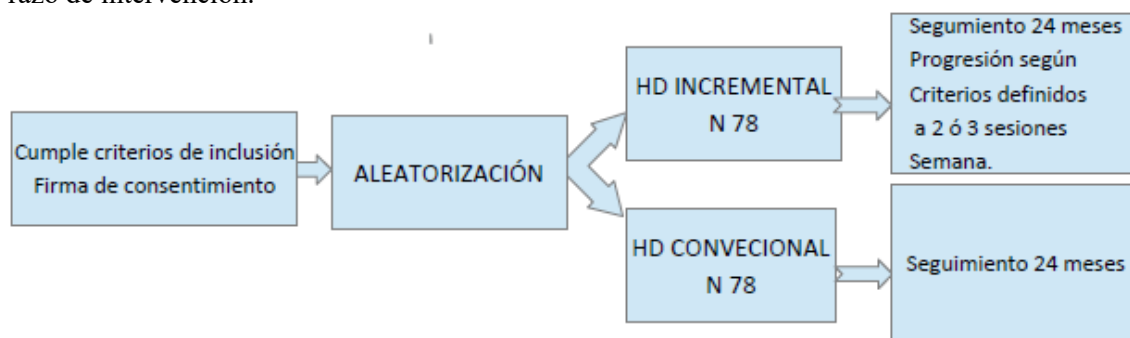
Se trata de un estudio clínico experimental, aleatorizado, abierto, controlado con la práctica clínica habitual en el que se compara la seguridad y los beneficios clínicos de dos grupos con dos modalidades diferentes de inicio de HD: HD progresiva frente al inicio de HD convencional.

Se incluirán en el estudio un total de 156 pacientes para poder obtener al menos 13 eventos por rama de intervención. Serán reclutados en 10 centros de distintos ámbitos. A los pacientes incluidos se les asignará un código alfanumérico para su identificación. Este código, consiste en dos cifras que indican el número de paciente, tres letras que indican el centro de inclusión, rama de tratamiento y el código del estudio. El primer paciente incluido en el Complejo Hospitalario de Cáceres sería:

- 01-CHC-HDc ó HDP - EHDiPPi

Una vez iniciado el estudio podrán añadirse centros adicionales, y a su vez podrán cesar otros centros, antes de finalizar el periodo de inclusión, p.e. por falta de actividad.

La elección de asignación de un paciente al grupo experimental o control, se realizará mediante aleatorización centralizada, estratificada en función de la edad del paciente (75 años), realizada por bloques de cuatro para mantener balanceado ambos grupos. Mediante la inclusión del paciente en el cuaderno de recogida de datos electrónico, el sistema generará aleatoriamente el razo de intervención.



Todos los pacientes que inicien bien en la modalidad de HD progresiva (grupo experimental) o en la de HD convencional (grupo control) dispondrán de los mismos datos basales. Todos los datos deberán figurar en la historia clínica del sujeto para ser considerados como datos fuente.

Durante el periodo de seguimiento algunas determinaciones analíticas tendrán distinta periodicidad en el grupo de HD progresiva y en el grupo control, tal y como figura en el punto 10: procedimientos del estudio.

Los pacientes que inicien el estudio en la rama de HD progresiva, una vez hayan progresado a 3 sesiones por semana realizarán las mismas visitas y determinaciones que el grupo control. No obstante hasta completar los 24 meses se les realizará el mismo seguimiento que a los pacientes del grupo experimental que permanezcan en HD progresiva.

Para el total del estudio, se ha establecido un periodo de reclutamiento de 18 meses desde la inclusión del primer paciente. La duración máxima esperada de la participación de cada sujeto en el estudio, es decir su periodo de seguimiento será de 24 meses, y la duración máxima esperada para el total del estudio desde la inclusión del primer paciente hasta el último

seguimiento del último paciente es de 42 meses. El estudio se considerará finalizado tras la última visita de seguimiento del último paciente incluido.

El estudio podrá ser interrumpido de forma prematura por motivos de seguridad, científicos o administrativos. En este caso, los investigadores deberán ponerse en contacto de forma inmediata con todos los sujetos participantes y proceder según las instrucciones dadas.

7. ELECCIÓN E INCLUSIÓN DE SUJETOS

La selección de los sujetos candidatos a ser incluidos en el estudio será realizada por el investigador principal de cada centro, y tras la obtención del consentimiento firmado del sujeto.

7.1. Procedimiento y materiales de reclutamiento de sujetos

Cuando el paciente acuda por primera vez a la unidad de diálisis, será el momento en el que se evaluará los criterios de inclusión y exclusión y se le facilitará al paciente el consentimiento informado para participar en el estudio.

7.2. Criterios de inclusión

Los sujetos seleccionados debe cumplir todos y cada uno de los siguientes criterios de inclusión para poder ser incluidos finalmente en el estudio:

- Pacientes incidentes mayores de 18 años con ERC estadio 5 que tengan indicación, u opten, por la HD como modalidad de inicio del TRS.
- FRR medida por KrU \geq de 4 ml/min/1.73m².
- Firma del consentimiento informado antes de cualquier actividad relacionada con el estudio.

7.3. Criterios de exclusión

Cualquier sujeto seleccionado que cumpla al menos uno de los siguientes criterios de exclusión no podrá ser incluido en el estudio:

- Indicación urgente de inicio de HD. Se entiende por urgente aquella que no permite la recogida de orina de 24 horas previa a la primera sesión, o que no la tuviera recogida en los 30 días antes.
- Pacientes que ya estuvieran en TRS (no incidentes), en la modalidad de DP o trasplante renal.
- Neoplasia activa en el momento de la inclusión.
- Enfermedad cardiovascular definida: Insuficiencia Cardíaca clase IV de la HYHA, angina inestable, o cardiopatía isquémica con ingreso en los últimos 3 meses.
- Síndrome cardio-renal ó hepato-renal
- Enfermedad inflamatoria activa con tratamiento inmunosupresor.

8. INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE

La obtención y el contenido del consentimiento informado seguirá lo estipulado en el artículo 29 del Reglamento (UE) n.º536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014.

El consentimiento informado constará por escrito, estará fechado y firmado por la persona que realice la entrevista, y por el sujeto de ensayo o, si no es capaz de dar su consentimiento informado, su representante legalmente designado tras haber sido éste debidamente informado. Si el sujeto de ensayo no puede escribir, podrá dar y registrar su consentimiento utilizando los medios alternativos adecuados en presencia de al menos un testigo imparcial. En ese caso, el testigo firmará y fechará el documento de consentimiento informado. El sujeto de ensayo o, si no es capaz de dar su consentimiento informado, su representante legalmente designado recibirá una copia del documento por el que otorga su consentimiento informado. El consentimiento informado deberá estar documentado. Se concederá al sujeto, o a su representante legalmente designado, un plazo de tiempo adecuado para que reflexione acerca de su decisión de participar en el ensayo clínico.

El investigador será responsable de informar en profundidad al paciente o a su representante legal. Dicha información le permitirá:

- Entender la naturaleza, los objetivos, beneficios, implicaciones, riesgos e inconvenientes del ensayo clínico.
- Conocer sus derechos y garantías en lo que respecta a su protección, en particular su derecho a negarse a participar y el derecho a abandonar el ensayo clínico en cualquier momento sin sufrir por ello perjuicio alguno y sin tener que proporcionar ninguna justificación.
- Saber las condiciones en las que se llevará a cabo el ensayo clínico, incluida la duración prevista de la participación en el mismo, y las posibles alternativas de tratamiento.

En caso de que haya nueva información que produzca cambios significativos en la evaluación de la relación riesgo/beneficio, el consentimiento deberá ser revisado y actualizado. Todos los pacientes (incluidos los que ya han iniciado el estudio) deben ser informados de nuevo, recibir una copia del formulario revisado, y dar su consentimiento para continuar.

Antes del inicio de cualquier actividad relacionada con el estudio se deberá obtener el consentimiento informado por escrito del paciente, o de su representante legal.

9. INTERVENCIÓN

9.1. HD progresiva

La HD progresiva, también llamada incremental o infrecuente, es una modalidad de inicio de HD adaptada a las necesidades individuales de cada paciente. Está condicionada fundamentalmente por la FRR. El número ó frecuencia de sesiones con la que el paciente inicia el TRS (una sesión o dos sesiones de HD por semana) es menor que las utilizadas en la HD convencional (tres por semana). Dicha frecuencia aumentará (de una a dos, y de dos a tres) con el declinar del volumen diurético y/o de la FRR.

9.2. Inicio de HD progresiva

Los pacientes con modalidad de HD progresiva iniciarán HD con una sola sesión semanal. En cada visita, se valorará su situación clínica, se realizarán las determinaciones bioquímicas, se registran los parámetros dialíticos y se harán las pruebas médicas oportunas.

9.3. Criterios de progresión

Una vez iniciado el TRS en la modalidad de HD progresiva con una sesión por semana, se aumentará la frecuencia a dos sesiones semanales, en caso que se cumpla uno de los siguientes criterios de progresión:

- Descenso de la FRR, medida por el KrU, por debajo de 4 ml/min/1.73m^2 y mayor de $2.5 \text{ ml/min/1.73m}^2$.
- Ganancia de peso intersesión (semanal) que condicione una tasa de ultrafiltración (UF) superior a 13 ml/kg/hora . Si estas tasas de UF son necesarias para alcanzar el peso seco, éste debe ser objetivado mediante bioimpedancia. Se considerará criterio de progresión si estas tasas de UF se mantienen al menos durante 3 semanas.
- Evento clínico que requiera sesiones (más de una) no programadas de HD para su resolución.

Los pacientes que estén en la modalidad de HD progresiva con dos sesiones por semana pasarán a HD convencional (con tres sesiones semanales) si:

- Desciende la FRR, medida por el KrU, por debajo de $2.5 \text{ ml/min/1.73m}^2$.
 - Imposibilidad de alcanzar una dosis adecuada de diálisis medida por un estándar Kt/v (std Kt/V) superior a 2.1.
 - Ganancia de peso intersesión (semanal) que condicione una tasa de ultrafiltración superior a 13 ml/kg/hora . Si estas tasas de UF son necesarias para alcanzar el peso seco, éste debe ser objetivado mediante bioimpedancia. Se considerará criterio de progresión si estas tasas de UF se mantienen en al menos 3 semanas.
 - Evento clínico que requiera sesiones (más de una) no programadas de HD para su resolución
-

9.4. Sistemas de controles

Tal y como aconseja la práctica clínica habitual, y en especial en los pacientes con HD progresiva, se prestará especial atención a la sobrecarga de volumen, a la hiperpotasemia y a la acidosis metabólica.

Para mantener un correcto estado de hidratación se registrará la ganancia de peso interdialítico y las tasas de ultra-filtración necesarias para el mantenimiento del peso. La bioimpedancia mensual en los pacientes en HD progresiva, y trimestral en el brazo de HD convencional, ayudará a descartar un posible estado de hiperhidratación.

Para un correcto control del potasio y del equilibrio ácido base los investigadores pueden, si lo consideran necesario, realizar un control de ambos parámetros en el periodo intermensual (p.e. con una gasometria venosa o un perfil básico de forma semanal o quincenal), el cual no será necesario registrarlo en el CRD, pues forma parte de la practica clínica habitual.

10. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Se definen a continuación los métodos y calendarios para la evaluación, registro y análisis de los parámetros de seguridad y eficacia.

10.1. Visita de selección

Durante la visita de selección se realizan las evaluaciones necesarias para confirmar si el sujeto seleccionado puede ser incluido o no en el estudio. Los procedimientos a llevar a cabo en esta visita son los siguientes:

- Verificación del cumplimiento de los criterios de inclusión. El sujeto seleccionado debe cumplir TODOS los criterios de inclusión enumerados en el punto 7.3 del protocolo.
- Verificación del no cumplimiento de los criterios de exclusión. El sujeto seleccionado no debe cumplir NINGUNO de los criterios de exclusión enumerados en el punto 7.4 del protocolo.
- Firma del consentimiento informado por parte del sujeto.

Todas las evaluaciones y resultados obtenidos deberán quedar reflejados en la historia clínica, así como que se le facilita el consentimiento informado, y que el paciente acepta voluntariamente participar en el estudio.

10.2. Visita basal

Se describen a continuación todos los procedimientos a llevar a cabo durante esta visita. Todas las evaluaciones son comunes para los dos grupos. Los resultados obtenidos deberán quedar escritos en la historia clínica del sujeto.

- Registro de fecha de la visita: se considerará esta fecha como la de inicio en el estudio y deberá coincidir con la fecha de la primera sesión de HD.
- Código de sujeto.
- Rama de intervención: HD convencional o HD progresiva.
- Registro de datos demográficos: sexo y edad.
- Registro de comorbilidades:
 - Índice de comorbilidad de Charlson
 - Diabetes Mellitus (si/no)
 - Insuficiencia Cardíaca Congestiva, no clase IV de la NYHA (si/no)
 - Enfermedad coronaria no activa (si/no)
 - Enfermedad vascular periférica (si/no)
 - Enfermedad cerebrovascular (si/no)
 - Enfermedad pulmonar o tabaquismo (si/no)
 - Enfermedad hepática (si/no)
 - Otras enfermedades (si/no)
- Registro de etiología de la ERC: códigos de la EDTA.
- Registro de la función renal residual: Se medirá volumen de orina de 24 horas (en mL), urea y creatinina en sangre y en orina (en mg/dl), y proteinuria en g/24h. Se

registrara peso y talla (para el cálculo de la superficie corporal). Si el paciente no tuviera analítica de orina reciente (inferior a 30 días), en la visita de selección se le indicará que traiga la orina de 24 h para este día (día de comienzo de programa y estudio). Para el cálculo del KrU (en mL/min/1.73 m²) se adjunta fórmula en excell.

- **Bioimpedancia:** Se registrarán los datos referentes al volumen de distribución de Urea (en litros); Índice magro (LTI) e Índice graso (FTI) (ambos en kg/m²), y estado de sobrehidratación pre y postHD (en litros). En caso de no disponer de BCM se puede utilizar la fórmula de Watson para el cálculo de V.
- **Estado ácido-base y electrolítico:** Se medirá y registrará el valor del pH, del bicarbonato y del potasio en sangre.
- **Parámetros eritropoyéticos:** Se medirá y registrará la hemoglobina (Hb) y la dosis de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE).
- **Parámetros del metabolismo óseo-mineral:** Se medirá y registrará el valor sérico de la PTH, fosforo, calcio y magnesio (en mg/dl).
- **Parámetros de nutrición-inflamación:** Se medirá y registrará valor sérico de las proteínas totales, albúmina, b2microglobulina, PCR y transferrina.
- **Parámetros férricos:** Se medirán y registrará el valor del hierro sérico (Fe), del índice de saturación de la transferrina (TSAT) y de la ferritina sérica.
- **Encuesta de calidad de vida:** Se registrarán los valores de la encuesta de calidad de vida Kidney Disease and Quality of Life (KDQOL'36 US Spanish)
- **Tratamiento habitual:** Se registrarán los fármacos, y sus dosis, habitualmente utilizados para el tratamiento de las complicaciones asociadas a la ERC: antihipertensivos, diuréticos, bicarbonato, quelantes del P, calcimiméticos, análogos de la vit. D.
- **Ecocardiograma:** Se registrarán la fracción de eyección (FE), la masa ventricular izquierda (MVI) y la existencia o no de derrame pericárdico. Se considerará como ecocardiograma basal al realizado dentro de los primeros 60 días.

10.3. Visitas de seguimiento mensual

Esta visita SOLO se realizará a los sujetos que iniciaron TRS en el grupo de intervención (HD progresiva), y que mensualmente siguen en dicha modalidad de tratamiento. Se le realizará esta visita mensual de evaluación hasta la progresión a HD convencional, o hasta la finalización del seguimiento (24 meses) si aún permanecen en HD progresiva. Un mismo paciente puede llegar a tener un total de 24 visitas.

Todas las evaluaciones y resultados obtenidos deberán quedar escritos en la historia clínica. Se describen a continuación todos los procedimientos a llevar a cabo durante esta visita. Se recogerán los siguientes datos.

- **Registro de ingresos hospitalarios:** Se registrarán todos los ingresos hospitalarios, y sus causas, producidos desde el mes previo hasta la fecha de la visita.
- **Datos referentes a la técnica de HD:** Se registrarán los siguientes datos
 - Número y fecha de las sesiones de HD.
 - Acceso vascular: FAV nativa, protésica, Catéter venoso central (CVC) tunelizado o no tunelizado (si ha habido más de uno se registrarán los días que esta con cada uno de ellos)
 - Tiempo de diálisis efectivo (en minutos)

-
- Peso seco (en kilos)
 - Ganancia de peso intersesión (en kilos)
TA (en la conexión y en la desconexión).
 - Urea post.
 - Dosis de HD: stdKt/V. (se adjunta la fórmula en excell)

Cuando existan varios parámetros, p.e TA, sólo se registrara el valor de la visita (sesión) donde se realizan las determinaciones.

- Registro de la función renal residual: Se medirá volumen de orina de 24 horas (en mL), urea y creatinina en sangre y en orina (en mg/dl).
- Bioimpedancia: Se registrarán los mismos datos que los recogidos en la vista basal: volumen de distribución de Urea (en litros), LTI y FTI (en kg/m²), y estado de sobrehidratación pre y postHD (en litros).
- Estado ácido-base y electrolítico: Se medirá y registrará el valor del pH, del bicarbonato y del potasio en sangre .
- Parámetros eritropoyéticos: Se medirá y registrará la Hb y la dosis de AEE.

10.4. Visitas de seguimiento trimestral

A TODOS los sujetos que sigan en el estudio, independientemente de la modalidad de inicio o en la que se encuentren en ese momento, se les realizará cada tres meses los parámetros de evaluación vistos en el punto anterior (10.3 mensual) y las siguientes determinaciones de seguimiento:

- Parámetros del metabolismo óseo-mineral: Se medirá y registrará el valor sérico de la PTH, fosforo, calcio y magnesio (en mg/dl).
- Parámetros de nutrición-inflamación: Se medirá y registrará valor sérico de las proteínas totales, albúmina, b2microglobulina, PCR y transferrina.
- Parámetros férricos: Se medirán y registrará el valor sérico del Fe, del TSAT y de la ferritina sérica.
- Encuesta de calidad de vida: Se registrarán los valores de la encuesta de calidad de vida Kidney Disease and Quality of Life (KDQOL'36 US Spanish)
- Tratamiento habitual: Se registrarán las modificaciones de fármacos (y las dosis) habitualmente utilizados para el tratamiento de las complicaciones asociadas a la ERC, así como la inclusión de fármacos para el tratamiento de complicaciones.

10.5. Visitas de seguimiento anual

A TODOS los sujetos que sigan en el estudio, independientemente de la modalidad de inicio o en la que se encuentren en ese momento cada año, además de los parámetros de evaluación mensual y trimestral, se realizará:

- Ecocardiograma: Se registrará la fracción de eyección (FE), la masa ventricular izquierda (MVI) y la existencia o no de derrame pericárdico. El ecocardiograma solo se realizará en las visitas correspondientes a los 12 y 24 meses de seguimiento.

10.6. Visita de fin de seguimiento

A TODOS los sujetos que a los 24 meses del inicio sigan en el estudio, independientemente de la modalidad de inicio o en la que se encuentren en este momento, se realizará la visita de fin de seguimiento. Se describe a continuación todos los procedimientos a llevar a cabo durante esta visita. Todas las evaluaciones y resultados obtenidos deberán quedar escritos en la historia clínica del sujeto.

- Fecha de finalización del seguimiento: Se registrará la fecha en la que finaliza el seguimiento.
- Motivo de finalización de seguimiento: Se registrará la causa de finalización del seguimiento (Fin de seguimiento).
- Registro de ingresos hospitalarios: Se registrarán todos los ingresos hospitalarios, y sus causas, que se hayan producido desde el mes previo hasta la fecha de la visita.
- Datos referentes a la técnica de HD: Se registrarán los siguientes datos
 - Número y fecha de las sesiones de HD.
 - Acceso vascular: FAV nativa o protésica, CVC tunelizado o no tunelizado. Si ha habido más de uno se registrara los días que estuvo con cada uno.
 - Tiempo de diálisis efectivo (en minutos)
 - Peso seco (en kilos)
 - Ganancia de peso intersesión (en kilos)
 - TA (en la conexión y en la desconexión).
 - Urea post.
 - Dosis de HD: stdKt/V. (se adjunta la fórmula en excell)

De todos estos valores se registrara el valor de la sesión de la visita donde se realizan las determinaciones.

- Registro de la función renal residual: Se medirá volumen de orina de 24 horas (en mL), urea y creatinina en sangre y en orina (en mg/dl).
- Bioimpedancia: Se registrarán los datos referentes al volumen de distribución de Urea (en litros), Índice magro (LTI) e Índice graso (FTI) (ambos en kg/m²), y estado de sobrehidratación pre y postHD (en litros).
- Estado ácido-base y electrolítico: Se medirá y registrará el valor del pH, del bicarbonato y del potasio en sangre.
- Parámetros eritropoyéticos: Se medirá y registrará la Hb y la dosis de AEEs.
- Parámetros del metabolismo óseo-mineral.- Se medirá y registrará el valor sérico de la PTH, fosforo, calcio y magnesio (en mg/dl).
- Parámetros de nutrición-inflamación: Se medirá y registrará valor sérico de las proteínas totales, albúmina, b2microglobulina, PCR y transferrina.
- Parámetros férricos: Se medirán y registrará el valor del Fe sérico, del TSAT y de la ferritina sérica.
- Encuesta de calidad de vida: Se registrará los valores de la encuesta de calidad de vida Kidney Disease and Quality of Life (KDQOL'36 US Spanish)
- Tratamiento habitual: Se registrarán los fármacos (y las dosis) habitualmente utilizados para el tratamiento de las complicaciones asociadas a la ERC.
- Ecocardiograma: Se registrará la FE, la MVI y la existencia o no de derrame pericárdico.

En los pacientes que finalicen el estudio antes de cumplirse los 24 meses de seguimiento (bien por fallecimiento o por retirada), en la visita de fin de seguimiento se registrará solo la fecha y el motivo de la salida, y los ingresos hospitalarios en caso de haberse producido desde la última visita.

11. RETIRADA DE LOS SUJETOS DEL ESTUDIO

11.1. Criterios de retirada

Todo sujeto será retirado del estudio, en cualquier momento, por alguna de las siguientes razones:

- Trasplante renal.
- Traslado de Centro y pérdida de seguimiento.
- Salida de programa (decisión propia o familiar).
- Recuperación de la FR
- Aparición de alguno de los criterios de exclusión durante el estudio.
- Efectos no deseados relacionada con la intervención, según la valoración del investigador, de gravedad suficiente como para justificar la retirada permanente de la intervención del estudio.
- Retirada del consentimiento.
- Incumplimiento de las sesiones de HD por parte del paciente.

11.2. Procedimiento de retirada

El investigador deberá realizar en este caso la visita de fin de seguimiento, tal y como figura en el punto 10.6.

11.3. Sustitución de sujetos

No se realizará ningún procedimiento de reemplazo de sujetos que finalicen el seguimiento de forma prematura por retirada.

12. VALORACIÓN DE SEGURIDAD

12.1. Parámetros de seguridad

- **Supervivencia:** Para el cálculo de la supervivencia se determinará el tiempo de seguimiento, definido como la diferencia en días desde la fecha del fin de seguimiento menos la fecha de la visita basal. Los eventos se contabilizarán como fallecimientos (seguimiento inferior a 24 meses) o como fin de seguimiento. Los pacientes retirados del estudio por los motivos que se recogen en el punto 11.1 se contabilizarán como datos censurados.
- **Ingresos hospitalarios:** En el CRD se aporta una hoja para reflejar día de ingreso y de alta, así como la causa. Se registrarán todo los ingresos, independientemente de su causa, tanto su número como los días de ingreso en cada uno de ellos. Si un paciente permanece ingresado días de un mes y del siguiente sólo se anotara un ingreso, en el mes donde se produce el ingreso y cero en el que se produce el alta, contabilizándose todos los días del ingreso en ese mismo mes (p.e si un paciente ingresa el 10 de marzo y es dado de alta el 12 de abril: se contabilizara en marzo un ingreso de 32 días).

Como motivos de ingresos directamente se considerará:

- Las infecciones, de cualquier etiología.
- Las relacionados con el acceso vascular (realización, reparación, sustitución, trombosis o sangrados).
- Por insuficiencia cardiaca o por cardiopatía isquémica.
- Por sangrado gastrointestinal.
- Otras causas.

12.2. Registro de acontecimientos adversos asociadas a la frecuencia de sesiones

En los pacientes que estén en el brazo de intervención, y mientras que se mantengan durante su seguimiento en la modalidad de HD progresiva con una o dos sesiones por semana, en caso de aparecer alguna eventualidad posiblemente relacionada con el menor número de sesiones semanales se registrará en su historia clínica. Estas eventualidades se deben asociar a una sesión extra o no programa, o al adelanto de su sesión semanal. Entrarían en dicho registro de complicaciones p.e si un paciente precisa una sesión urgente por un cuadro de insuficiencia respiratoria, o de hiperpotasemia. Deberá figurar la fecha de la complicación, una descripción completa, los resultados de las exploraciones complementarias o pruebas de laboratorio realizados, su gravedad y desenlace.

La evaluación de la gravedad se realizará según la siguiente clasificación. Las categorías no son mutuamente excluyentes:

- Fallecimiento
- La vida del sujeto ha estado en peligro
- Hospitalización o Prolongación de la hospitalización
- Clínicamente relevante

13. VALORACIÓN DE LA EFICACIA

13.1. Parámetros de efectividad

Para evaluar la eficacia de la intervención a estudio (HD progresiva como modalidad de inicio del TRS) se valorarán los siguientes parámetros:

Mantenimiento de la FRR: Para su valoración se medirá, en ambos grupos, el volumen de orina de 24 horas (en mL), el IFG (semisuma del aclaramiento de Urea y de Cr) y el KrU (ambos en mL/min/1.73 m²).

- El volumen de orina. En cada periodo de seguimiento (cada 3 meses) se comparará la pérdida de cc de orina en 24h (volumen de la vista anterior menos volumen en la vista actual), y su tasa por mes (volumen perdido dividido por el periodo de tiempo).
- Porcentaje de pacientes con diuresis < de 400 cc y < de 100 cc
- IFG y KrU. En cada periodo de seguimiento (cada 3 meses) se comparará la pérdida de mL/min/1.73m² de ambos índices (mL/min de la vista anterior menos volumen en la vista actual), y su tasa por mes (mL/min perdidos dividido por el periodo de tiempo)
- Tiempo de mantenimiento de FRR, se calculará la media y mediana de tiempo de mantenimiento del KrU entre los valores de 4 a 2,5 mL/min/1.73m²

Control de la anemia: Para su valoración se medirá, en ambos grupos y en cada una de las visitas, el índice de resistencia a la eritropoyetina (IRE) calculado mediante la fórmula

$$\text{IRE} = \text{EPO semanal (en UI)} / \text{peso de paciente (en Kg)} / \text{Hb (en gr/dL)}$$

Para los pacientes que estén con darbepoetina la equivalencia de dosis con rHuEPO propuesta es de 1 mcg darbepoetin = 200 UI de rHuEPO.

Control del metabolismo óseo-mineral.- Para su valoración se medirá

- Los niveles de Hormona Paratiroidea, del fósforo sérico, y de calcio sérico (todas ellas en mg/dl); así como el producto calcio-fósforo (CaxP).

Control de la cardiopatía hipertrófica.- En ambos grupos para su valoración se medirá de forma basal y anual la FE, la MVI (y su relación con la superficie corporal o IMVI).

- El punto de corte para el diagnóstico de HVI se considera a un IMVI es ≥ 125 g/m², sin diferenciar por sexo (comprobar)
- Derrame pericárdico: Se considerará como si o no.

Calidad de vida de los pacientes.- La calidad de vida de los pacientes, se valorará mediante la encuesta Kidney Disease and Quality of Life (KDQOL[®]36 US Spanish)

14. VALORACIÓN DE EFICIENCIA

14.1. Parámetros de eficiencia

Se comparará la eficiencia de ambas ramas del estudio de forma global al final de seguimiento. Para la evaluación de la eficiencia de la intervención a estudio se valorarán los siguientes parámetros:

Por cada paciente, independientemente de la modalidad de inicio de la HD, se calcularán los costes mensuales durante todo el seguimiento hasta censura, evento o fallecimiento. En estos costes mensuales se contabilizarán: los costes del trasportes, de las sesiones de HD y de los ingresos hospitalarios, en función de los siguientes parámetros.

- Coste de sesiones de HD.- Se calcula un coste por sesión de 201€
- Coste de transporte sanitario.-Se calcula un coste por cada transporte de 20€
- Coste de ingresos hospitalario.- Se calcula un coste por día de estancia hospitalaria de 498€

Estas tarifas no pretenden reflejar de una forma real y actualizada ni los costes ni los precios que se pagan por la prestación de cada uno de estos servicios. Tampoco pueden ser representativas de todos los hospitales que participan en el estudio. Asumimos estas discrepancias, ya en el presente estudio no se pretende “facturar”; sino que intentamos disponer de unos ratios que nos permitan calcular, de alguna manera, que modalidad de inicio de HD es más o menos costosa, y por ello más o menos eficiente.²⁶

15. ESTADÍSTICA

15.1. Tamaño de la muestra

Para conseguir una potencia del 80% y un nivel de significación del 5% y detectar diferencias en el contraste de la hipótesis nula H_0 : El ratio entre las medianas del tiempo de supervivencia es no inferior al límite de no inferioridad, mediante una Prueba Log-Rank para dos muestras independientes (de no-inferioridad en una función de supervivencia exponencial). Asumiendo que la duración del período de inclusión es de 18 meses, la duración máxima del período de seguimiento es de 24 meses, la mediana de supervivencia en el grupo de HD convencional es de 74 meses¹⁶ y que la mediana del tiempo hasta la censura es de 12 meses, el límite de no-inferioridad es de 4 meses, será necesario incluir 76 pacientes en el grupo de HD convencional y 76 pacientes en la rama de HD progresiva totalizando 152 pacientes en el estudio.

15.2. Población de análisis

En el análisis de todos los objetivos, se van a incluir todos los pacientes del estudio independientemente de si consiguen finalizar el periodo de seguimiento de 24 meses. Es decir, la población del estudio es población por intención de tratar.

15.3. Análisis intermedio

Una vez finalizado el periodo de inclusión se analizarán todos los objetivos a todos los pacientes cuando alcancen los 12 meses de seguimiento. Este análisis será igual al análisis de los resultados que se realizará al completar los 24 meses de seguimiento.

15.4. Métodos estadísticos

Se describen a continuación los métodos estadísticos que se desarrollarán para la consecución de los objetivos. Todos los estudios estadísticos tendrán un nivel de significación del 5% y una potencia del 80%.

- Análisis descriptivo.- Se realizará un análisis descriptivo de la población total del estudio, así como de cada una de las ramas de intervención. En él se evaluarán todas las variables recogidas en la visita basal. Las variables cualitativas se expresarán con porcentajes y las variables cuantitativas se expresarán con la media, mediana, desviación estándar y recorrido intercuartílico.
Para valorar las diferencias de las variables cualitativas entre ambas ramas del estudio, se realizará la prueba de Ji-cuadrado o el test estadístico de Pearson, si no se cumple la distribución de frecuencias observadas.
Para valorar las diferencias de las variables cuantitativas entre ambas ramas del estudio, se realizará la prueba de t-Student o el test de Mann-Whitney si no se cumplen la distribución normal.

- Evaluación de la supervivencia.- Para valorar diferencias en la supervivencia se realizarán dos pruebas estadísticas.
 - Análisis bivariante.- Se evaluarán mediante las técnicas de Kaplan-Meier las diferencias entre la media y mediana de supervivencia entre ambas ramas del estudio. La valoración de las diferencias se realizará mediante el test de log-rank.
 - Análisis multivariante.- Mediante una regresión multivariante de Cox se evaluará la supervivencia de ambas ramas de tratamiento, incluyendo además de la variable de la intervención, todas aquellas variables que afecten a la supervivencia de los pacientes.
- Evaluación de los ingresos hospitalarios.- Para evaluar diferencias en los ingresos hospitalarios, se considerarán las dos variables de medición.
 - Evaluación del número de ingresos.- Se calculará el valor medio del número de ingresos en cada una de las ramas de tratamiento. La diferencia entre las medias se evaluará mediante la prueba T de Student o su alternativa no paramétrica de Mann-Whitney.
 - Evaluación del tiempo de ingreso.- Se calculará el tiempo medio en días, de todos los ingresos en cada una de las ramas de tratamiento. La diferencia entre las medias se evaluará mediante la prueba T de Student o su alternativa no paramétrica de Mann-Whitney.
- Evaluación del mantenimiento de la FRR.- Para evaluar las diferencias del mantenimiento de la FRR, se considerarán las tres variables de medición.
 - Tasa de mantenimiento de orina 24h.- Se comparará la evolución del mantenimiento del volumen de orina al final del seguimiento respecto al basal. Esta evolución se comparará con la prueba de Wilcoxon. Se evaluará la tasa de proporción de pacientes que mantienen un volumen de orina 24h al final del seguimiento. Esta comparación se realizará mediante la prueba Ji-cuadrado o el test exacto de Pearson, según la distribución de proporciones observadas.
 - Tasa de mantenimiento de FRR (IFG y KrU).- Se comparará la evolución del mantenimiento de la FRR durante el seguimiento respecto al basal. Esta evolución se comparará con la prueba de Wilcoxon. Se comparará la proporción de pacientes que mantienen una función renal residual al final del seguimiento. Esta comparación se realizará mediante la prueba Ji-cuadrado o el test exacto de Pearson, según la distribución de proporciones observadas.
 - Tiempo de mantenimiento de la FRR.- Se evaluarán mediante las técnicas de Kaplan-Meier las diferencias entre la media y mediana de supervivencia entre ambas ramas del estudio. La valoración de las diferencias se realizará mediante el test de log-rank.

- Control de la anemia.- Se comparará el Índice de Resistencia a la Eritropoyetina, (IRE) entre ambas ramas de tratamiento, se evaluarán las diferencias mediante la prueba T de Student o su alternativa no paramétrica de Mann-Whitney. Esta evaluación se realizará al final del tratamiento, 24 meses, y a los 3,6 12 meses.
- Control de metabolismo óseo-mineral.- Se compararán los niveles séricos de la PTH, y del fósforo; así como del producto CaxP, entre ambas ramas de tratamiento mediante la prueba T de Student o su alternativa no paramétrica de Mann-Whitney.

Se evaluará la proporción de pacientes que mantienen el nivel del producto CaxP por debajo de 55. Para valorar las diferencias entre ambas ramas del estudio, se realizará la prueba de Ji-cuadrado o el test estadístico de Pearson, si no se cumple la distribución de frecuencias observadas.

- Control de la cardiopatía específica.- En cada una de las ramas de tratamiento, se evaluarán las diferencias en la fracción de eyección (FE), la masa ventricular izquierda (MVI) y el índice de masa ventricular izquierda (IMVI). Para valorar las diferencias en la existencia o no de derrame pericárdico entre ambas ramas del estudio, se realizará la prueba de Ji-cuadrado o el test estadístico de Pearson, si no se cumple la distribución de frecuencias observadas.
- Evaluación de la calidad de vida.- Se evaluará las puntuaciones obtenidas a través del cuestionario de calidad de vida entre las dos ramas de inicio de HD. Se evaluarán las diferencias mediante la prueba T de Student o su alternativa no paramétrica de Mann-Whitney
- Evaluación de la eficiencia.- Tras el cálculo de la eficiencia de cada una de las ramas de tratamiento, se evaluarán las diferencias mediante la prueba T de Student o su alternativa no paramétrica de Mann-Whitney.

16. CONTROL Y GARANTÍA DE CALIDAD

El promotor, el Data Manager, la Fundación para la formación e investigación de los profesionales de la salud de Extremadura (FundeSalud) y los Investigadores coordinadores realizarán visitas de monitorización periódicas (presenciales o virtuales) durante el estudio para asegurar que se está siguiendo el protocolo y las buenas prácticas clínicas (BPC). El investigador y centro donde se lleva a cabo el estudio permitirán el acceso directo a los datos o documentos fuente para la realización de la monitorización, la auditoria, la revisión por el CEIC, así como la inspección del estudio por las autoridades sanitarias.

El investigador y personal relevante deberán estar disponibles durante las visitas de monitorización y las posibles auditorías y les dedicará el tiempo requerido.

17. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El estudio se realizará de acuerdo con el protocolo, guías de BPC y los requerimientos y leyes reguladoras aplicables, según las legislaciones de los países de los centros participantes.

17.1 Tipo de estudio:

El presente estudio quedaría tipificado como *“Ensayo clínico de bajo nivel de intervención”*; pues no utiliza medicamentos ni placebos, y los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento entrañan un riesgo o carga adicional para la seguridad de los sujetos que es mínimo comparado con el de la práctica clínica habitual.

Así mismo se encuadra dentro de la *«Investigación clínica sin ánimo comercial»*: Al ser llevada a cabo directamente por los investigadores sin la participación de la industria farmacéutica o de productos sanitarios y por que reúne todas las características siguientes:

- 1.º El promotor es una universidad, hospital, organización científica pública, organización sin ánimo de lucro, organización de pacientes o investigador individual.
- 2.º La propiedad de los datos de la investigación pertenece al promotor desde el primer momento del estudio.
- 3.º No hay acuerdos entre el promotor y terceras partes que permitan el empleo de los datos para usos regulatorios o que generen una propiedad industrial.
- 4.º El diseño, la realización, el reclutamiento, la recogida de datos y la comunicación de resultados de la investigación se mantienen bajo el control del promotor.
- 5.º Por sus características, estos estudios no pueden formar parte de un programa de desarrollo para una autorización de comercialización de un producto.

Ambas definiciones se encuentran recogidas en el artículo 2, del Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.

17.2 Compromiso de publicación

El promotor o los Investigadores coordinadores del estudio se compromete de forma expresa a publicar toda la información y datos obtenidos tras la finalización del estudio independientemente de su resultado.

17.3 Respeto de la confidencialidad

Los Investigadores coordinadores serán responsables de asegurar que todos los colaboradores participantes en el ensayo respeten la confidencialidad de la información de los pacientes incluidos, de acuerdo con las BPC y la legislación pertinente. Así mismo será responsable de los investigadores conservar dicha información, de manera que las autoridades puedan tener acceso a ella en caso de que sea necesario. Estos registros deben conservarse confidencialmente durante el tiempo indicado por la legislación.

Este estudio se llevará a cabo de acuerdo con la legislación vigente y cumpliendo las disposiciones de la Ley Orgánica 15/1999 con fecha del 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y el Real Decreto 1720/2007 con fecha del 21 de diciembre.

18. MANEJO DE LOS DATOS Y ARCHIVO DE LOS REGISTROS

18.1. Cuadernos de recogida de datos (CRD)

Para cada sujeto participante en el estudio se rellenará un CRD con datos tomados directamente desde los documentos fuentes. En ningún caso el CRD puede servir como documento fuente.

Los CRD originales rellenos son propiedad exclusiva del promotor, o de los Investigadores coordinadores y no se pondrán a disposición de terceros bajo ninguna circunstancia, excepto a los representantes autorizados del promotor o de las autoridades reguladoras competentes.

Es responsabilidad del investigador asegurar la correcta cumplimentación, revisión y aprobación de todos los CRD mediante su firma. En todo momento, el investigador será el responsable de la fidelidad y veracidad de todos los datos en él registrado.

Una vez cumplimentados los CRD pasarán a una base de datos electrónica, que cumplirá los requisitos pertinentes. El mantenimiento de los CRD y de la base electrónica de forma adecuada y exacta es responsabilidad del investigador.

18.2. Conservación de los registros

El investigador será el único responsable de la conservación de los registros de identificación de los sujetos participantes, hojas de consentimiento informado firmadas, copia de todos los CRD durante los años que dispone la normativa.

Si el investigador cambia de centro de trabajo o deja de prestar servicios por cualquier razón, se podrán transferir los registros del estudio a una persona designada con el conocimiento y aprobación por escrito del promotor.

19. FINANCIACIÓN

Para el desarrollo y realización del estudio se prevén unos costes que se pueden agrupar en tres grupos.

- Derivados del diseño del proyecto, de la aleatorización y de la plataforma, página web o cualquier sistema informático que permita la recogida “on line” de los datos.
- De la monitorización (seguimiento y recogida de datos).
- De los costes derivados de la planificación y procesamiento estadístico de los datos.

Estos puntos podrán ser encargados a una Empresa de Soporte a la Investigación Clínica (ESIC) o similar Contract Research Organisation (CRO).

Se contemplan como fuente de financiación todas las opciones públicas, a través de la solicitud de las pertinentes ayudas, y de las entidades privadas que pudieran colaborar en la realización del presente estudio.

20. POLÍTICA DE PUBLICACIÓN

Toda la información inédita proporcionada por el estudio se considerará confidencial y es propiedad los Investigadores. Esta información incluye: el protocolo clínico, los datos básicos del estudio, los CRD, los métodos de evaluación y la metodología técnica. Esta información no debe revelarse a terceros sin el consentimiento previo y no debe usarse con otros fines que los del estudio.

Una vez finalizado el análisis estadístico, los resultados obtenidos, serán revisados y discutidos por el equipo investigador. Los investigadores coordinadores del estudio elaborarán un informe final, en colaboración con el resto de investigadores. Los resultados serán comunicados al CEIC y a las autoridades competentes.

Los investigadores se comprometen a no utilizar ni transmitir la información referente a este estudio a terceros, ni a divulgar y/o publicar los resultados obtenidos en este estudio sin el consentimiento previo y por escrito de los Investigadores Coordinadores del estudio.

En todo caso, deberán respetarse las siguientes condiciones:

- a) Los resultados del presente estudio no podrán ser publicados hasta su finalización.
- b) Los investigadores coordinadores permitirán la publicación de los datos obtenidos en este ensayo a revistas de reconocido prestigio científico y su divulgación en seminarios y conferencias dentro del ámbito profesional médico, siempre que se respete lo establecido en el párrafo a) de este apartado y que se permita la revisión del borrador definitivo del artículo.

21. ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- BCM: Body Composition Monitor
- CCr: Aclaramiento creatinina
- CEICs: Comités Éticos de Investigación Clínica
- CI: Consentimiento informado
- CUrea: Aclaramiento de urea
- DP: Diálisis peritoneal
- EDTA: European Dialysis and Transplant Association
- ERC: Enfermedad renal crónica
- ERCA: Enfermedad renal crónica avanzada
- FRR: Función renal residual
- HD: Hemodiálisis
- HDP: Hemodiálisis Progresiva
- IFG: Índice de filtrado glomerular
- IRE: Índice de resistencia de la eritropoyetina
- KDOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
- KRU: Aclaramiento renal de urea
- nPCR: Tasa de catabolismo proteico normalizada
- rHuEPO: Eritropoyetina humana recombinante
- TRS: Tratamiento renal sustitutivo

22. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(5):884-930.
- 2, Chan CT, Covic A, Craig JC, Davenport A, Kasiske BL, Kuhlmann MK, Levin NW, Li PK, Locatelli F, Rocco MV, Wheeler DC. Novel techniques and innovation in blood purification: a clinical update from *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*. *Kidney Int.* 2013 Mar;83(3):359-71. doi: 10.1038/ki.2012.450. Epub 2013 Jan 16.
- 3, [Chertow GM](#), [Levin NW](#), [Beck GJ](#), [Daugirdas JT](#), [Eggers PW](#), [Kliger AS](#), [Larive B](#), [Rocco MV](#), [Greene T](#); [Frequent Hemodialysis Network \(FHN\) Trials Group](#). Long-Term Effects of Frequent In-Center Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2016 Jun;27(6):1830-6. doi: 10.1681/ASN.2015040426. Epub 2015 Oct 14.
4. Rocco MV1, Daugirdas JT2, Greene T3, Lockridge RS4, Chan C5, Pierratos A6, Lindsay R7, Larive B8, Chertow GM9, Beck GJ8, Eggers PW10, Kliger AS11; FHN Trial Group. Long-term Effects of Frequent Nocturnal Hemodialysis on Mortality: The Frequent Hemodialysis Network (FHN) Nocturnal Trial. *Am J Kidney Dis.* 2015 Sep;66(3):459-68. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.02.331. Epub 2015 Apr 8
5. [Suri RS](#), [Larive B](#), [Sherer S](#), [Eggers P](#), [Gassman J](#), [James SH](#), [Lindsay RM](#), [Lockridge RS](#), [Ornt DB](#), [Rocco MV](#), [Ting GO](#), [Kliger AS](#); [Frequent Hemodialysis Network Trial Group](#). Risk of vascular access complications with frequent hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(3):498-505.
6. Daugirdas JT1, Greene T, Rocco MV, Kaysen GA, Depner TA, Levin NW, Chertow GM, Ornt DB, Raimann JG, Larive B, Kliger AS; FHN Trial Group. Effect of frequent hemodialysis on residual kidney function. *Kidney Int.* 2013 May;83(5):949-58. doi: 10.1038/ki.2012.457. Epub 2013 Jan 23.
7. Clark EG1, Bagshaw SM. Unnecessary renal replacement therapy for acute kidney injury is harmful for renal recovery. *Semin Dial.* 2015 Jan-Feb;28(1):6-11. doi: 10.1111/sdi.12300. Epub 2014 Oct 30
8. [Mathew AT](#), [Fishbane S](#), [Obi Y](#), [Kalantar-Zadeh K](#). Preservation of residual kidney function in hemodialysis patients: reviving an old concept. *Kidney Int.* 2016 Aug;90(2):262-71.
9. Patel N1, Hu SL. Preserving residual renal function in dialysis: what we know. *Semin Dial.* 2015 May-Jun;28(3):250-8. doi: 10.1111/sdi.12302. Epub 2014 Sep 18.
10. [Casino FG](#), [Basile C](#). The variable target model: a paradigm shift in the incremental haemodialysis prescription. *Nephrol Dial Transplant* (2017) 32: 182–190 doi: 10.1093/ndt/gfw339 Advance Access publication 14 October 2016

-
11. [Shafi T, Jaar BG, Plantinga LC, Fink NE, Sadler JH, Parekh RS, Powe NR, Coresh J](#). Association of residual urine output with mortality, quality of life, and inflammation in incident hemodialysis patients: the Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease (CHOICE) Study. *Am J Kidney Dis*. 2010 Aug;56(2):348-58. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.03.020. Epub 2010 Jun 3.
 12. van der Wal WM¹, Noordzij M, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT, Korevaar JC, Geskus RB; Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis Study Group (NECOSAD). Full loss of residual renal function causes higher mortality in dialysis patients; findings from a marginal structural model. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Sep;26(9):2978-83. doi: 10.1093/ndt/gfq856. Epub 2011 Feb 11.
 13. Obi Y, Streja E, Rhee CM, Ravel V, Amin AN, Cupisti A, Chen J, Mathew AT, Kovesdy CP, Mehrotra R, [Kalantar-Zadeh K](#). Incremental Hemodialysis, Residual Kidney Function, and Mortality Risk in Incident Dialysis Patients: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2016 Aug;68(2):256-65. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.01.008. Epub 2016 Feb 9.
 14. Wong J, Vilar E, Davenport A, Farrington K. Incremental haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Oct;30(10):1639-48. doi: 10.1093/ndt/gfv231. Epub 2015 Jun 1.
 15. Libetta C, Nissani P, and Dal Canton A. [Progressive Hemodialysis: Is It The Future?](#) *Semin Dial*. Article first published online: 15 NOV 2015 | DOI: 10.1111/sdi.12455.
 16. Registro Español de Enfermos Renales, Informe de Dialisis y trasplante 2014. Sociedad Española de Nefrología.
<http://www.senefro.org/contents/webstructure/reerOviedo2016.pdf>
 17. Termorshuizen F, Dekker FW, van Manen JG, Korevaar JC, Boeschoten EW, Krediet RT; NECOSAD Study Group. Relative contribution of residual renal function and different measures of adequacy to survival in hemodialysis patients: an analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD)-2. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Apr;15(4):1061-70.
 18. Vilar E, Wellsted D, Chandna SM, Greenwood RN, Farrington K. Residual renal function improves outcome in incremental haemodialysis despite reduced dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Aug;24(8):2502-10. doi: 10.1093/ndt/gfp071. Epub 2009 Feb 24.
 19. [Zhang M, Wang M, Li H, Yu P, Yuan L, Hao C, Chen J, Kalantar-Zadeh K](#). Association of initial twice-weekly hemodialysis treatment with preservation of residual kidney function in ESRD patients. *Am J Nephrol*. 2014;40(2):140-50. doi: 10.1159/000365819. Epub 2014 Aug 23.
 20. Fernández M, Teruel JL. Incremental hemodialysis schedule at the start of renal replacement therapy. *Nefrología*. 2016 Oct 1. pii: S0211-6995(16)30114-X.

21. Toth-Manikowski SM, Shafi T. Hemodialysis Prescription for Incident Patients: Twice Seems Nice, But Is It Incremental. *Am J Kidney Dis.* 2016 Aug;68(2):180-3.
22. Deira et al Hemodiálisis progresiva con una sesión por semana como modalidad de inicio y de tránsito desde la no hemodiálisis a la hemodiálisis convencional *Nefrología* 36(suplemento 1): página 105, 2016
23. [Caria S](#), [Cupisti A](#), [Sau G](#), [Bolasco P](#). The incremental treatment of ESRD: a low-protein diet combined with weekly hemodialysis may be beneficial for selected patients. *BMC Nephrol.* 2014 Oct 29;15:172. doi: 10.1186/1471-2369-15-172.
24. [Bolasco P](#), [Cupisti A](#), [Locatelli F](#), [Caria S](#), [Kalantar-Zadeh K](#). Dietary Management of Incremental Transition to Dialysis Therapy: Once-Weekly Hemodialysis Combined With Low-Protein Diet. *J Ren Nutr.* 2016 Nov;26(6):352-359. doi: 10.1053/j.jrn.2016.01.015. Epub 2016 Feb 28.
25. [Libetta C](#), [Esposito P](#), [Dal Canton A](#). Once-weekly hemodialysis: a single-center experience. *Am J Kidney Dis.* 2015 Feb;65(2):343. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.07.034.
26. [Parra Moncasi E](#), [Arenas Jiménez MD](#), [Alonso M](#), [Martínez MF](#), [Gámen Pardo A](#), [Rebollo P](#), [Ortega Montoliú T](#), [Martínez Terrer T](#), [Alvarez-Ude F](#); [Grupo de Gestión de la Calidad de la Sociedad Española de Nefrología](#). Multicentre study of haemodialysis costs. *Nefrologia.* 2011;31(3):299-307. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2011.Apr.10813.