

El inicio precoz de la técnica de reemplazo renal en pacientes con *shock* séptico e insuficiencia renal aguda (AKI) ¿disminuye la mortalidad de los pacientes?

Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, Hernu R, Montini F, Bruyère R, et al; IDEAL-ICU Trial Investigators and the CRICS TRIGGERSEP Network. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute kidney Injury and Sepsis. *N Engl J Med.* 2018;379:1431-42.

Análisis crítico: Gemma Echarri¹, Gregorio Romero-González², Nuria García-Fernández²

¹ Departamento de Anestesia y Reanimación. Universidad de Navarra. Pamplona

² Servicio de Nefrología Clínica. Universidad de Navarra. Pamplona

NefroPlus 2019;11(1):44-47

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado y no enmascarado. Realizado desde julio de 2012 hasta octubre de 2016 y con seguimiento de los pacientes hasta 180 días. El ensayo se suspendió tras el segundo análisis intermedio, al considerar que un número mayor de pacientes no iba a cambiar de manera significativa los resultados obtenidos hasta el momento. Registrado en ClinicalTrials.gov con número NCT01682590.

■ Asignación

- Asignación aleatorizada en proporción 1:1 por el *software* Tenalea. Estratificado en función del centro, edad, escala SOFA (*sepsis-related organ failure assessment*), lugar y tipo de infección. El centro de investigación clínica de Dijon, Francia (INSERM, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) gestionó los datos y generó informes ciegos.

■ Enmascaramiento

- No enmascarado (*open labeled*).

■ Ámbito

- Pacientes reclutados en 29 hospitales de Francia.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

- Edad igual o mayor de 18 años, ingresados en cuidados intensivos en fase precoz de *shock* séptico (primeras 48 h) y con afectación renal aguda que cumple, al menos, uno de los criterios de estadio *failure* de la clasificación RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage renal disease score*), consentimiento informado firmado y cobertura sanitaria.

■ Criterios de exclusión

- Enfermedad renal crónica en estadio terminal o con terapia de diálisis, daño renal agudo de causa obstruc-

tiva, requerimientos de terapia de reemplazo renal (TRR) antes de la aleatorización por criterios de urgencia (hiperpotasemia mayor de 6,5 mmol/l, acidosis con pH inferior a 7,15 o sobrecarga de volumen refractaria a diuréticos con edema pulmonar agudo), haber recibido TRR en la unidad de cuidados intensivos (UCI) previamente, sospecha de embarazo, pacientes moribundos con expectativa de vida inferior a 28 días por comorbilidad grave no tratable (enfermedad terminal hepática, cardíaca o pulmonar, cáncer terminal, etc.) o pacientes con orden de no reanimar, bajo custodia o pertenecientes a otro estudio que tiene como objetivo primario la mortalidad.

■ Intervención

Se reclutaron 1.728 pacientes. Tras excluir a 1.240, se aleatorizaron un total de 488 pacientes:

- Grupo de TRR precoz (TRR-P) (n = 246): pacientes con *shock* séptico, se inicia TRR a las 12 h del daño renal agudo estadio *failure* de la clasificación RIFLE.
- Grupo de TRR tardía (TRR-T) (n = 242): pacientes con *shock* séptico, se inicia TRR a partir de las 48 h del daño renal agudo estadio *failure* de la clasificación RIFLE. En este grupo se describieron los pacientes que requirieron TRR urgente. En el caso de que la función renal se recuperara de manera espontánea, no se inició la TRR.

■ Variables de resultado

■ Variable principal

Mortalidad a los 90 días de la aleatorización.

■ Variables secundarias

Mortalidad a los 28 y a los 180 días; número de días libres de TRR; ventilación mecánica y vasopresores a los 28 días de la aleatorización; tiempo de estancia en cuidados intensivos y en el hospital; eventos adversos durante la estancia en cuidados intensivos (relaciona-

*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

dos con el daño renal o con la TRR); balance hídrico en los primeros 7 días después del ingreso en el ensayo; requerimientos de TRR urgente en el grupo de estrategia tardía; dependencia de diálisis al alta hospitalaria.

■ Tamaño muestral



Considerando que la mortalidad a los 90 días era variable binaria y que esta en el grupo de TRR-P sería un 10% más baja (el 45 frente al 55% entre la estrategia de inicio temprano y tardío), y asumiendo un 5% de pacientes sin posibilidad de evaluar, se estimó un tamaño muestral de 864 pacientes, 432 por grupo, para una potencia estadística > 80% y un error alfa de 0,05. Se programaron 2 análisis de eficacia intermedios.

■ Estadística

El análisis primario fue un análisis por intención de tratar. Para la comparación de la proporción de muertes a los 90 días en los 2 grupos, se utilizó la prueba de chi cuadrado. Se realizó una regresión logística ajustada por centro y por factores pronósticos iniciales (la pre-

sencia o ausencia de insuficiencia renal crónica y la exposición o no al hidroxietil almidón en las 24 h previas a la aleatorización). En el análisis secundario se evaluaron las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y se estudió la proporción de muertes a los 28 y 180 días. La comparación entre los grupos sobre las variables tiempo transcurrido desde la documentación del daño renal agudo hasta el inicio de la TRR, tiempos de estancia hospitalaria y en UCI, y número de días sin ventilación mecánica, vasopresores y TRR, se realizó mediante la prueba de Mann-Whitney. Los análisis se realizaron con el programa estadístico SAS versión 9.3 (SAS Institute). Nivel de significación de 0,05.

■ Promoción y conflicto de intereses

La realización del trabajo no se llevó a cabo con financiación comercial, sino que se realizó a través del Programa Nacional de Investigación Clínica Hospitalaria de Francia.

Sin embargo, varios autores reconocen haber recibido apoyo económico de Dräger Medical, Fisher and Paykel, Xenio, MSD y Pfizer.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

■ Análisis basal de los grupos

No existían diferencias en las características basales del análisis descriptivo. La edad media fue de 68 años, con predominio de varones en ambos grupos. Los grupos fueron homogéneos en comorbilidades como daño renal crónico, hipertensión arterial, diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia respiratoria crónica, insuficiencia hepática crónica y terapia de inmunosupresión. La media de días de hospitalización previa al ingreso en UCI fue de 1 día en ambos grupos. Las escalas predictivas SAPS II y SOFA score tuvieron también una puntuación similar. En cuanto al soporte vital que se utilizó en UCI, en ambos grupos el 88-89% de los pacientes requirieron ventilación mecánica y todos los pacientes recibieron soporte hemodinámico con fármacos vasoactivos. En el grupo de estrategia de inicio precoz de terapia, menos del 1% de los pacientes requirió oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), mientras que, en el otro grupo, el 4% de los pacientes sí requirió la colocación de ECMO.

Los criterios RIFLE de daño renal agudo fueron similares en ambos grupos en cuanto a pacientes con oliguria/anuria y aumento de las cifras de creatinina. Los datos de medio interno y de creatinina previa al ingreso en UCI también fueron homogéneos en ambos grupos, con cifras de creatinina de 1,01 y 1,06.

■ Variable principal

El seguimiento a los 90 días se llevó a cabo en un total de 477 pacientes. La estrategia de TRR-P no resultó en menor mortalidad a los 90 días que la TRR-T (TRR-P: 138 de 239 (58%) frente a TRR-T: 128 de 238 (54%; $p = 0,38$).

■ Variables secundarias

La estrategia de TRR-T resultó en un número mayor de días libres de terapia de reemplazo renal (mediana de días libres de terapia de 12 en TRR-P frente a 16 en TRR-T; $p = 0,006$). Sin embargo, no hubo diferencias en mortalidad entre ambos grupos ni a los 28 (TRR-P: 45% frente a TRR-T: 42%; $p = 0,48$) ni a los 180 días (TRR-P: 61% frente a TRR-T: 57%; $p = 0,37$). Tampoco hubo diferencias significativas en ambos grupos en el resto de variables secundarias (días libres de ventilación mecánica y vasopresores, días de estancia en UCI y en hospital, y supervivientes que requieren TRR a los 28 días).

■ Efectos adversos

En el grupo de estrategia de TRR-T, 41 pacientes (17%) requirieron TRR de emergencia. De estos pacientes, 28 (68,2%) murieron.

Las alteraciones metabólicas observadas en los primeros 7 días después de la inclusión en el estudio fueron más comunes en el grupo de TRR-T que en el de TRR-P, de modo que 9 pacientes (4%) en el grupo de TRR-T tuvieron hiperpotasemia grave, mientras

que ningún paciente del grupo de TRR-P tuvo hiperpotasemia ($p = 0,03$). No hubo diferencias significativas entre los grupos en otros eventos adversos.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La TRR-P en los pacientes con daño renal agudo en el contexto de *shock* séptico no disminuye la mortalidad a los 90 días respecto a los pacientes que reciben soporte de reemplazo renal tardío.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Los estudios para evaluar la precocidad del inicio de la TRR en términos de mortalidad, de estancia hospitalaria y de riesgo de requerir diálisis al alta siguen contando a día de hoy con limitaciones importantes, como la unanimidad en la definición de "precocidad" de terapia de reemplazo renal o los diferentes escenarios de insuficiencia renal aguda (cirugía cardíaca, *shock* séptico y *shock* cardiogénico, etc.), que los hacen no comparables, así como con las limitaciones de la definición y clasificación pronóstica actual de la insuficiencia renal aguda (AKIN) reconocidas por los propios autores, que propugnan el uso de biomarcadores.

El estudio plantea una pregunta que ha sido objeto de cerca de 100 publicaciones en la última década: si el momento de inicio de la terapia de reemplazo renal (precoz frente a tardío) tiene impacto en la mortalidad. En este caso, lo estudian en pacientes en fase temprana de *shock* séptico y con diagnóstico de insuficiencia renal aguda grave según criterios RIFLE. En esta población, el daño renal agudo es una complicación frecuente y la terapia de reemplazo renal suele tener indicación metabólica, y no tanto para control de volumen. Esta consideración es importante dado que en las KDIGO2012 consideran indicación de iniciar TRR las situaciones de compromiso vital habitualmente por alteración del medio interno (p. ej., hiperpotasemia grave u otras alteraciones metabólicas) y la sobrecarga hídrica por el frecuente fallo respiratorio asociado a esta y el demostrado impacto negativo en el pronóstico vital de los pacientes. Por tanto, un inicio precoz de la TRR por sobrecarga hídrica tendría un más que probable impacto en la supervivencia que hacerlo en alteraciones no urgentes metabólicas. Este dato es importante porque en la sepsis, al menos inicialmente, no hay sobrecarga de volumen y, por tanto, la TRR-P no tendría indicación ni ventaja teórica, según guías, hasta la aparición de un criterio urgente metabólico.

Los propios autores reconocen como limitación, por un lado, el uso de la clasificación RIFLE y no la AKIN, que se debe mejorar en aspectos como confirmar el adecuado estado de hidratación, no precisar datos de creatinina basal sino datos de creatinina de 48 h y no incluir en la definición cambios de filtrado glomerular, y, por otro lado, la limitación al definir qué es la TRR-T con diferencias respecto a otros estudios. A estas consideraciones habría que añadir que incluyen pacientes tratados con distintas modalidades de TRR, intermitente y continua, con lo que conlleva de potencial riesgo de daño adicional asociado a la modalidad de técnica y, en definitiva, con el potencial impacto pronóstico.

No obstante, hay que destacar que la población estudiada es representativa puesto que se trata de un estudio multicéntrico, los criterios de inclusión y exclusión quedan bien definidos, y las conclusiones tienen validez al tratarse de un estudio aleatorizado y controlado.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidentes con las de los autores.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Terapias de reemplazo renal

Subtema: Cuidado crítico nefrológico

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Cuidado crítico. *Shock* séptico. Insuficiencia renal aguda. Terapias de reemplazo renal

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

Conflicto de intereses

Tanto la Dra. Gemma Echarri como la Dra. Nuria García-Fernández declaran no tener conflictos de interés. El Dr. Gregorio Romero-González declara que ha recibido aportaciones de RTS-Baxter S.A. en concepto de coordinador del Servicio de Emergencias Renales–Medellín, Colombia, no relacionadas con la realización del trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS RECOMENDADAS

Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, Wald R, Martensson J, Maiden M, et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med.* 2017;43:816-28.

Romagnoli S, Clark WR, Ricci Z, Ronco C. Renal replacement therapy for AKI: When? How much? When to stop? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31:371-85.