

# La hemodiafiltración *on-line*, en comparación con la hemodiálisis de alto flujo, ¿mejora la tolerancia hemodinámica y los resultados percibidos por el paciente en la población anciana?

Morena M, Jausse A, Chalabi L, Leray-Moragues H, Chenine L, Debure A, et al; FRENCHIE Study Investigators. Treatment tolerance and patient-reported outcomes favor online hemodiafiltration compared to high-flux hemodialysis in the elderly. *Kidney Int.* 2017;91:1495-509.

Análisis crítico: **Marta Arias, Raquel Ojeda**

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

*NefroPlus* 2017;9(2):55-58

## ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico multicéntrico, abierto, aleatorizado, controlado, realizado desde mayo de 2005 hasta mayo de 2011, con seguimiento a 2 años. Evaluación de los pacientes basal y a los 6, 12 y 24 meses. Registrado en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov): NCT01327391.

## ■ Asignación

- Aleatorizado en proporción 1:1 a recibir hemodiálisis de alto flujo (HFHD) o hemodiafiltración *on-line* (HDF-OL) y estratificado por centro. La aleatorización se centralizó y se calculó en bloques permutados por el estadístico con el *software* SAS (SAS Institute, Cary, NC).

## ■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

## ■ Ámbito

- Pacientes reclutados en 32 centros de diálisis en Francia.

## ■ Pacientes

### ■ Criterios de inclusión

- Pacientes  $\geq 65$  años, sin diuresis significativa ( $< 100$  ml/24 h) y/o función renal residual ( $< 2$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), estables en HFHD  $\geq 3$  meses, con 3 sesiones de hemodiálisis (HD) a la semana y hemoglobina entre 9 a 13 g/dl.

### ■ Criterios de exclusión

Pacientes con desnutrición grave (albúmina  $< 20$  g/l), inestables clínicamente, con unipunción, flujo de acceso vascular fallido o problemas de coagulación conocidos.

## ■ Intervenciones

- De los 415 pacientes cribados, 381 fueron aleatorizados de la siguiente manera:
  - Grupo HFHD (n = 191).
  - Grupo HDF-OL (n = 190). Principalmente en modalidad posdilución, pero la modalidad predilución se aceptaba dependiendo del perfil del paciente.

Se utilizaron únicamente membranas de alto flujo, la duración de las sesiones fue de 3-4 h, 3 veces a la semana, con un flujo de sangre de 350-400 ml/min y flujo de baño 500-600 ml/min.

## ■ Variables de resultado

### ■ Variable principal

Tolerancia intradiálisis del día 30 al día 120.

### ■ Variables secundarias

Calidad de vida relacionada con la salud, marcadores biológicos de riesgo cardiovascular, hospitalizaciones de cualquier causa y cardiovascular, y mortalidad de cualquier causa y cardiovascular durante los 2 años de seguimiento.

## ■ Tamaño muestral



Estimado en 600 participantes (300 por grupo) para encontrar una reducción del 10% en los pacientes que presentarían al menos un evento adverso con el uso de la HDF-OL. Con un error  $\alpha$  de 0,05 y un error  $\beta$  de 0,10 y teniendo en cuenta un 15% de mortalidad anual de los pacientes en diálisis y un 10% de *dropouts*. La estimación inicial varió por diferentes razones (centros con HFHD y HDF-OL simultáneamente, edad de los pacientes, sistema de tratamiento de aguas, ensayos clínicos competitivos).

## ■ Estadística

La tolerancia intradiálisis se estudió por análisis por intención de tratar (ITT) en la población definida. Para comprender mejor la causa principal de esta tolerancia intradiálisis se realizó un análisis exploratorio considerando la sesión de diálisis como unidad estadística de acuerdo con el tratamiento recibido. También se realizó un ITT para todos los resultados de las variables secundarias. Se realizaron modelos mixtos lineales para analizar la asociación entre modalidades de diálisis y cambios en marcadores biológicos, características de tratamiento y la adecuación al tratamiento durante los 2 años de seguimiento. El modelo incluye tiempo, mo-

alidad de diálisis (HDF-OL frente a HFHD) e interacción tiempo × modalidad de diálisis. Las asociaciones entre la modalidad de diálisis y el riesgo por todas las causas o mortalidad cardiovascular se describieron utilizando el método de Kaplan-Meier y se usó el test *log-rank* como prueba de significación estadística. Se utilizó el programa estadístico SAS versión 4.3.

#### ■ Promoción y conflicto de intereses

Estudio con financiación por parte de una beca del Ministerio de Salud Francés. Actualmente, uno de los autores es empleado a tiempo completo de Fresenius Medical Care, pero no lo era durante el ensayo clínico. El resto de autores no declara ningún conflicto de intereses.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Análisis basal de los grupos

Grupos homogéneos a nivel basal, 60% varones, edad media: 76 años, 75% hipertensos, 38% diabéticos. Durante los 2 años de seguimiento, las características del tratamiento de diálisis no variaron a excepción del flujo del baño de diálisis y del volumen convectivo, mayor en el grupo de HDF-OL, así como el flujo de sangre y el índice de diálisis Kt/V monocompartimental (K: aclaramiento del dializador, t: tiempo de duración y V: volumen de distribución de la urea).

### Valores de laboratorio

Se observó menor  $\beta$ 2-microglobulina prediálisis en el grupo de HDF-OL, con mayor porcentaje de reducción de esta.

Respecto al metabolismo fosfocálcico, el fósforo disminuyó de forma significativa a lo largo del estudio en el grupo de HDF-OL.

Se detectó un leve incremento de los valores de NT-proBNP (péptido natriurético cerebral N-terminal) y troponina T en ambos grupos a lo largo de los 24 meses de estudio, sin diferencias significativas entre ambos grupos.

El resto de los parámetros, incluida la albúmina, permanecieron estables sin diferencias significativas.

### Variable principal

Se recogieron eventos intradiálisis del día 30 al día 120 del estudio. Al realizar el análisis por ITT, el 84,9% del grupo de HFHD (n = 152) y el 84,1% del grupo de HDF-OL (n = 151) presentaron al menos 1 evento adverso, sin diferencias significativas entre ambos grupos.

Para detectar la causa raíz de la intolerancia intradiálisis, se consideró la sesión de diálisis como unidad estadística (tabla 1).

### Variabes secundarias

Se realizó un test de calidad de vida relacionado con la salud (HRQOL), detectándose solo diferencias en el "mental composite score" con tendencia a ser superior en el grupo de HFHD (p = 0,04).

Se observó un descenso de peso posdiálisis a lo largo del seguimiento, sin significación estadística tras ajuste por efecto tiempo y efecto grupo.

Aunque se detectó una disminución del riesgo de ingresos relacionados con disfunción del acceso vascular en el grupo de HDF-OL, no se observaron diferencias entre ambos grupos en el número de hospitalizaciones por todas las causas.

La mortalidad global fue del 22,5% en el grupo de HFHD y del 18,9% en el grupo de HDF-OL a los 24 meses de seguimiento, sin alcanzar significación estadística, y lo mismo ocurrió en el caso de mortalidad de origen cardiovascular. Al evaluar el efecto del volumen convectivo (inferior o superior a 20 l), tanto sobre la mortalidad global como de origen cardiovascular, tampoco se detectaron diferencias significativas.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El estudio FRENCHIE confirma la seguridad y la eficacia de la HDF-OL, generalizando estos beneficios a población > 65 años y con mayor fragilidad. Los pacientes con este tipo de tratamiento presentan una mejor tolerancia hemodinámica, con menor número de hipotensiones intradiálisis sintomáticas y calambres que el grupo de HFHD, aunque con un leve mayor número de arritmias. Presen-

tan asimismo mejor control de los parámetros de metabolismo fosfocálcico y  $\beta$ 2-microglobulina, sin diferencias en calidad de vida, ni morbimortalidad en ambos grupos.

## ■ COMENTARIO DE LOS REVISORES

Los cambios demográficos en la sociedad están condicionando un envejecimiento progresivo de esta, que causa una creciente proporción de pacientes ancianos con enfermedad renal crónica avanzada (ERC) y, en consecuencia, una creciente afluencia a los programas de tratamiento de diálisis.

La HDF, al sumar las ventajas de la HD de alto flujo y hemofiltración, proporciona una alta eficacia depurativa de moléculas de pequeño, mediano y gran tamaño, y se trata actualmente de la submodalidad de diálisis con mayor crecimiento (10% de la población mundial en HD), siendo la motivación principal la esperanza de mejorar la supervivencia de los pacientes, cada vez más frágiles, en HD.

Varios estudios multicéntricos, observacionales y de gran tamaño, ajustados para factores de confusión demográficos y de comorbilidad, mostraron una reducción de la mortalidad para los pacientes que recibían HDF con un volumen convectivo > 15 l. Con el objetivo principal de valorar la mortalidad en HDF-OL frente a HD de alto o bajo flujo se han publicado recientemente 3 estudios multicéntricos (estudio CONTRAST, estudio turco y estudio ESHOL), prospectivos, aleatorizados y con gran número de pacientes. Aunque la mayor supervivencia como objetivo primario solo pudo confirmarse en el estudio ESHOL y en el metaanálisis de los 3 estudios<sup>1</sup>, los resultados del análisis secundario de estos ensayos clínicos avalan la recomendación de utilizar la HDF-OL de alta eficacia (> 20-22 l de reinfusión).

El estudio FRENCHIE (French Convective vs Hemodialysis in the Elderly) se plantea como objetivo primario si la HDF-OL puede prevenir los episodios de hipotensión intradiálisis en la población en HD más vulnerable. Se trata de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y controlado, con un número razonable de pacientes incluidos. Llama la atención que, en el análisis de la variable principal, los autores deciden no incluir pacientes con datos perdidos, excluyendo de esta forma al 20% de los pacientes inicialmente aleatorizados. Para evitar una pérdida de potencia en el estudio o la aparición de sesgos inaceptables, se podría haber planteado tratar estos valores, por ejemplo, por imputación múltiple.

Al realizar el análisis del objetivo primario por ITT, no detectan inicialmente diferencias entre grupos, por lo que deciden realizar un análisis exploratorio de la causa raíz (tolerancia intradiálisis y eventos adversos) considerando la sesión de diálisis como unidad estadística. De esta manera, sí obtienen significación estadística favorable para el tratamiento de HDF-OL respecto al número de hipotensiones asintomáticas y calambres detectados por sesión de diálisis. Asimismo, llama la atención en este análisis la aparición de arritmias de forma significativa en el grupo de HDF-OL (2,4%) frente a HFHD (0,05%); los autores no detectaron ninguna causa que lo justificara y refieren que se puede deber a factores no estudiados en este ensayo clínico como transferencia de electrolitos, retirada de medicación cardioprotectora o al número de pacientes con historia cardiovascular previa. Este hallazgo no se detecta en

**Tabla 1. Análisis exploratorio de causa raíz: tolerancia intradiálisis y eventos adversos, considerando la sesión de diálisis como unidad estadística**

Variable	Grupo HFHD (n = 6.077)		Grupo HDF-OL (n = 5.904)		OR (IC del 95%)	p
	n	%	n	%		
<b>Al menos 1 evento adverso</b>	1.572	25,87	1.363	23,09	0,86	0,0004
<b>Hipotensión asintomática</b>	1.253	20,62	1.085	18,38	0,87	0,002
<b>Hipotensión sintomática</b>	105	1,73	82	1,39	0,80	0,13
<b>Cefalea</b>	23	0,38	18	0,30	0,81	0,49
<b>Calambres</b>	133	2,19	97	1,64	0,75	0,03
<b>Arritmias</b>	3	0,05	14	0,24	4,81	0,01

HDF-OL: hemodiafiltración *on-line*; HFHD: hemodiálisis de alto flujo; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

ninguno de los otros grandes estudios<sup>1</sup>, habiéndose publicado recientemente que el efecto beneficioso de la HDF-OL sobre la mortalidad por todas las causas y la cardiovascular parece ser que se debe principalmente a una reducción en los eventos cardíacos fatales, incluyendo la cardiopatía isquémica, así como la congestión<sup>2</sup>.

Por otro lado, aunque de forma basal, ambos grupos presentaron un porcentaje similar de tipo de acceso vascular (HFHD 85,5% y HDF-OL 86,7% de fístula arteriovenosa), y en el análisis de los objetivos secundarios destaca una mayor tasa de hospitalizaciones (casi del 50%) en el grupo de HFHD por disfunción de acceso vascular, siendo frecuente en este tipo de ensayos clínicos de HDF detectar este tipo de desequilibrios en la aleatorización debido a los altos flujos de sangre requeridos para conseguir un mayor transporte convectivo, pudiendo actuar finalmente como factor de confusión.

Aunque en este estudio no se hayan detectado diferencias entre ambos grupos respecto a mortalidad por todas las causas y la cardiovascular, los pacientes se incluyeron en un análisis conjunto<sup>3</sup> con los participantes en los otros 3 grandes ensayos clínicos citados anteriormente. El objetivo fue proporcionar una evidencia más fidedigna sobre los efectos de la HDF en los resultados de mortalidad en pacientes con ERC, demostrándose que, en comparación con la HD convencional, la HDF-OL reduce el riesgo de mortalidad en estos pacientes, siendo este efecto más pronunciado en los que reciben un mayor volumen de convección normalizado para el área de superficie corporal (BSA).

### ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Trabajo que constata los beneficios de la HDF-OL frente a la HFHD a nivel de tolerancia hemodinámica en población frágil, aunque no detecta diferencias en la morbilidad ni mortalidad en comparación con otros estudios de HDF-OL, probablemente debido al tamaño muestral.

### ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Hemodiálisis

**Subespecialidad:** Fracaso renal crónico

**Tipo de artículo:** Tratamiento

**Palabras clave:** Marcadores de riesgo cardiovascular. Enfermedad renal crónica. Hemodiafiltración. Tolerancia intradialítica. Mortalidad. Seguridad

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Alto

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Fuerte

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mostovaya IM, Blankestijn PJ, Bots ML, Covic A, Davenport A, Grooteman MP, et al; EUDIAL1 – an official ERA-EDTA Working Group. Clinical evidence on hemodiafiltration: a systematic review and a meta-analysis. *Semin Dial.* 2014;27:119-27.
2. Nubé MJ, Peters SAE, Blankestijn PJ, Canaud B, Davenport A, Grooteman MPC, et al; HDF Pooling Project investigators. Mortality reduction by post-dilution online-haemodiafiltration: a cause-specific analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:548-55.
3. Peters SA, Bots ML, Canaud B, Davenport A, Grooteman MP, Kircelli F, et al; HDF Pooling Project Investigators. Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31:978-84.