

# ¿Mejora la adición de dosis de diálisis a la hemofiltración continua el pronóstico de fracaso renal agudo?



P. Saudan, M. Niederberger, S. S. De, J. Romand, J. Pugin, T. Perneger, P. Y. Martin

**Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006; 70: 1312-1317**

Análisis crítico: V. Barrio<sup>1</sup> / F. Liaño<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Nefrología. Fundación Hospital de Alorcón. <sup>2</sup>Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.



**Tipo de Diseño y Seguimiento:** Ensayo clínico controlado, con seguimiento a 90 días.



**Asignación:** Lista de números aleatorios generada por ordenador, en bloques de 4 y 6.



**Enmascaramiento:** No enmascarado por razones logísticas.



**Ámbito:** Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) médica y quirúrgica de los hospitales Universitarios de Ginebra (Suiza).



**Pacientes:** Se incluyeron 206 pacientes ingresados en UCI con fracaso renal agudo (FRA) definido como oliguria (< 200 ml/12 h) a pesar de reposición de volumen y tratamiento parenteral con diuréticos o azotemia (BUN > 30 mmol/l) con volumen urinario < 1.500 ml/12 h. Se excluyó a los pacientes con FRA pre o post-renal, con sospecha de enfermedad glomerular, con insuficiencia renal crónica (IRC) (cr sérica > 300 mcmmol/l o Ccr < 20 ml/min) y de forma temporal durante 24 h (por la posibilidad de reacciones anafilactoides asociadas a la utilización de un dializador de AN69), a aquellos en tratamiento con IECAs. Se evaluó la severidad con los índices APACHE II y SOFA; el diagnóstico de sepsis se basó en la definición de la conferencia de consenso. El estudio fue aprobado por los comités de ética de los centros participantes y se solicitó el consentimiento informado al paciente o familiares antes de la inclusión.



**Intervención:** El tratamiento renal sustitutivo (TRS) se realizó a través de un catéter venoso central de doble luz con monitores Prisma (Hospal-Gambro), filtro de 0,9 m<sup>2</sup> de AN69, flujo sanguíneo 100-125 ml/min y reposición predilucional con bicarbonato en lugar de lactato en aquellos pacientes con insuficiencia hepática, hiperlactacidemia o inestabilidad hemodinámica severa. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente a dos intervenciones: - HFVVC (hemofiltración veno-venosa continua): la tasa de ultrafiltración (1-2,5 l/h) se determinó de acuerdo con el volumen de distribución de urea (60% del peso corporal), ajustado al nivel superior de 0,5 l/h en el intervalo de 1 a 2,5 litros, lo que se correspondió con una media de 25 ± 5 ml/kg/h. - HDFVVC (hemodiafiltración veno-venosa continua): además de la tasa de ultrafiltración correspondiente, se añadió líquido de diálisis a un flujo de 1 y 1,5 l/h para los pacientes de menos o más de 70 kg, respectivamente, lo que correspondió a una media de 18 ± 5 ml/kg/h. La anticoagulación se realizó con heparina, excepto en casos de trombopenia severa, hemorragia o disfunción hepática. Se realizó monitorización invasiva en aquellos pacientes que requirieron soporte inotrópico. Se administró soporte nutricional rico en proteínas (> 2 g/kg/día) y en calorías (30-35 kcal/día). La recuperación de función renal se definió como restablecimiento de diuresis > 1 ml/kg/h con balance hídrico equilibrado y ausencia de criterios bioquímicos para TRS. Se suspendió el TRS en casos de hipotensión refractaria al tratamiento inotrópico o de acidosis láctica severa e irreversible.



**Variables de resultado:** Principal: mortalidad a 28 y 90 días Secundarias: recuperación de función renal (duración media del FRA) y duración de la estancia en UCI.



**Tamaño muestral:** Para una tasa de mortalidad esperada en esta población del 60% y asumiendo una mejoría del 25% con la intervención planteada, se necesitaban 90 pacientes por grupo para alcanzar una potencia del 80% con un error de tipo 1 < 0,05.

**Estadística:** Análisis por intención de tratar. Se utilizaron tests paramétricos y no paramétricos para evaluar las características demográficas y basales de los pacientes en cada grupo. Se estimó la supervivencia y la recuperación de función renal por curvas de Kaplan-Meier y con el modelo de riesgos proporcionales ajustado por potenciales variables de confusión (edad, peso, sexo, causa de FRA, índice APACHE II, presencia de sepsis, BUN al inicio del TRS y técnica de diálisis continua). Los valores de p < 0,05 se consideraron significativos.

**Promoción:** No consta de forma explícita.

## RESULTADOS PRINCIPALES

**Análisis basal de los grupos:** Se reclutó el 69% en la UCI médica y 33% presentaban IRC previa. No hubo diferencias significativas en variables demográficas (edad media 65 ± 12 años, 65% varones), etiología del FRA (sepsis 60%, shock cardiogénico 16%, multifactorial 23%), índices de severidad (APACHE II 25 ± 9), oliguria (33 vs 41%) o nivel de BUN (30 ± 14), aunque sí en creatinina basal (388 ± 170 vs 468 ± 318 mcmmol/l).

Variable principal	HFVVC (n = 102)	HDFVVC (n = 104)
<b>Mortalidad 28 días (%)</b>	62/102 (61)	43/104 (41)
RAR (%) (IC 95%)		19,4 (6 a 32,8)
RRR (%) (IC 95%)		32 (10 a 48)
NNT (IC 95%)		6 (4 a 17)
<b>Mortalidad 90 días (%)</b>	67/102 (66)	43/104 (41)
RAR (%) (IC 95%)		24,3 (11,1 a 37,5)
RRR (%) (IC 95%)		37 (18 a 52)
NNT (IC 95%)		5 (3 a 9)

En el análisis multivariable de Cox, tanto a los 28 como a los 90 días, sólo 4 variables fueron predictoras independientes de mortalidad, la edad (razón de riesgos proporcionales -hazard ratio- (HR) 1,02, IC 95% 1,00-1,04), el índice Apache II (HR 1,06, IC 95% 1,03-1,08), el nivel basal de BUN (HR 0,98, IC 95% 0,97-0,99) y la HDFVVC (HR 0,59, IC 95% 0,40-0,87).

### Variables Secundarias

<b>Insuficiencia renal a los 90 días (%)</b>	10/35 (29)	13/61 (21)
RAR (%) (IC 95%)		7,3 (-10,9 a 25,4)
NNT (IC 95%)		NNTB 14 (NNTB 4 a infinito a NNTB 10)*

La única variable que predijo la recuperación de función renal fue la presencia de IRC previa (33 vs 68%, p = 0,006) en los que recuperaron frente a los que no, respectivamente.

### Duración de estancia en UCI

(media en días y rango intercuartílico) 6 (2-10) 8 (4-16)  
Diferencia marginalmente significativa (p = 0,06) que desaparece cuando el análisis se restringe a los supervivientes, y por tanto, refleja la menor mortalidad precoz del grupo sometido a HDFVVC.

\*Ver nota metodológica: Intervalo de confianza del número necesario para tratar (F. García López). *Nefrología* 2006; 26 (Supl. 5): 33. <http://www.senefrobre.org/notasmetodologicaspublico.asp>, 16 de noviembre de 2006.

### Efectos Secundarios

Buena tolerancia a las técnicas continuas de TRS y similar incidencia de efectos adversos, sólo se describe un episodio de sangrado mayor en cada grupo.

## CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La adición de dosis de diálisis, especialmente para solutos de bajo peso molecular, mejora la supervivencia de los pacientes en UCI con FRA sometidos a técnicas continuas de depuración extra-renal.

## CLASIFICACIÓN

Fracaso renal agudo. Mortalidad. Recuperación de función renal. Hemofiltración veno-venosa continua. Hemodiafiltración veno-venosa continua. Nivel de evidencia: 1b. Grado de recomendación: B.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp))

## COMENTARIOS

Ensayo clínico controlado (ECC) con diseño, realización y análisis correctos desde un punto de vista metodológico (asignación no sesgada de la intervención, grupos equivalentes en factores pronósticos, dimensión adecuada para la variable principal, sin pérdidas de seguimiento y con análisis por intención de tratar), que demuestra una mejor supervivencia de los pacientes con FRA ingresados en UCI, con un grado importante de severidad de acuerdo con el índice Apache II ( $25 \pm 9$ ), al añadir una dosis de diálisis por difusión al tratamiento con hemofiltración veno-venosa continua en un rango de  $25 \pm 5$  ml/kg/h.

Hasta la fecha, realmente ninguna modificación de la técnica de hemodiálisis, incluso la utilización de membranas biocompatibles<sup>1</sup> o el aumento de la dosis de diálisis con HFVVC con tasas de ultrafiltración  $> 35$  ml/min<sup>2,3</sup>, han logrado demostrar de forma fehaciente e incontestable, en todos los ECCs o revisiones sistemáticas, una reducción significativa de la mortalidad en pacientes en UCI con FRA. Estos resultados discordantes probablemente reflejen la heterogeneidad de las poblaciones de estudio, con diferentes grados de severidad y comorbilidad, que no se ajustan de forma correcta con los índices de severidad actualmente disponibles para estos procesos, además de la dificultad en la definición y controversia existente sobre la dosis de diálisis adecuada, prescrita y alcanzada en la práctica clínica en estas circunstancias<sup>4</sup>, no extrapo-

lable desde la situación de IRC por la situación de hipercatabolismo en seno de sepsis, de activación de mediadores de cascadas inflamatorias y de aumento del volumen de agua extracelular. El presente trabajo añade un argumento más en la balanza para considerar la importancia de alcanzar una dosis de depuración extra-renal adecuada en esta condición caracterizada por una mortalidad tan elevada a pesar de disponer de técnicas, al menos en teoría, tan eficaces.

## REFERENCIAS

1. Alonso A, Lau J, Jaber BL. Biocompatible hemodialysis membranes for acute renal failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD005283.
2. Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 26-30.
3. Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JG, et al. Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 2002; 30: 2205-2211.
4. Luyckx VA, Bonventre JV. Dose of dialysis in acute renal failure. *Semin Dial* 2004; 17: 30-36.

## CONCLUSIONES de los REVISORES

Ensayo clínico controlado sin problemas metodológicos que demuestra una mejoría en la supervivencia de los pacientes con FRA en UCI a los que se añade una dosis de diálisis ( $18 \pm 5$  ml/kg/h) al tratamiento con HFVVC ( $25 \pm 5$  ml/kg/h), lo que sugiere que aumentar el aclaramiento de solutos de bajo peso molecular por difusión tiene relevancia clínica en esta circunstancia.