

La administración de furosemida: ¿mejora el pronóstico o la necesidad de tratamiento sustitutivo el fracaso renal agudo?



K. M. Ho, D. J. Sheridan

Meta-analysis of furosemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ* 2006; 333: 406-407

Análisis crítico: V. Barrio¹ / C. Quereda²

¹Unidad de Nefrología. Fundación Hospital de Alcorcón. ²Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Delimitación del tema en estudio: Valoración de los potenciales beneficios y efectos adversos de la furosemida en la prevención y en el tratamiento del fracaso renal agudo (FRA) en adultos.

Diseño: Meta-análisis de ensayos clínicos controlados (ECC).

Criterios de selección de trabajos: a) *Tipo de estudios incluidos:* estudios prospectivos con diseño de ensayo clínico controlado y aleatorizado, enmascarados o no. b) *Tipo de intervención:* estudios que comparan un grupo control tratado con placebo con un grupo de tratamiento activo con furosemida. También se incluyeron los estudios que compararon una única dosis de furosemida con infusión continua prolongada. c) *Participantes:* enfermos adultos (> 18 años) con FRA de cualquier etiología. d) *Variables de resultado:* Primarias: 1) mortalidad hospitalaria; 2) proporción de pacientes que precisaron tratamiento renal sustitutivo (TRS); Secundarias: 1) número de sesiones de diálisis; 2) proporción de pacientes oligúricos (< 500 ml/día); 3) proporción de pacientes con ototoxicidad; 4) estancia hospitalaria en días.

Criterios de exclusión: Estudios que comparaban diferentes modos de administración de furosemida, p.e. bolos a intervalos regulares *versus* infusión continua.

Fuentes de datos: Registro central de ECC de la Colaboración Cochrane (número 4, 2005), EMBASE y MEDLINE (de 1966 hasta 1 de febrero de 2006), sin restricción de idioma. Revisión manual de listas bibliográficas de las revisiones relacionadas y de los originales. Páginas web de Internacional Network of Agencies of Health Technology Assessment and of Internacional Society of Technology Assessment in Health Care.

Extracción de datos: Artículos seleccionados y evaluados independientemente por los dos autores, usando un formulario predefinido. No hubo diferencias de criterio en la extracción de datos.

Evaluación de la calidad: La calidad global se puntuó con la escala de Jadad aunque se describen sus componentes: enmascaramiento, ocultación de la asignación y análisis por intención de tratar. La ocultación de la asignación se evaluó con el enfoque Cochrane (adecuada, indeterminada, inadecuada).

Estadística: Se utilizó el programa RevMan 4.2 (Cochrane, 2003). Las diferencias entre tratamiento y placebo se expresan como riesgo relativo (RR) o diferencia ponderada de medias (DMP) con intervalos de confianza (IC) del 95% y se analizan con el modelo de efectos aleatorios. La heterogeneidad entre estudios se analiza con la prueba de ji cuadrado y la inconsistencia con el test de I². Se realizaron análisis de sensibilidad excluyendo un estudio que comparaba una dosis única de furosemida con una infusión continua o bien incluyendo sólo aquellos estudios en los que la ocultación de la asignación fue adecuada. Se evaluó el sesgo de publicación por el gráfico del embudo, utilizando la mortalidad como variable de desenlace.

Tratamiento de los resultados: Se identificaron 250 referencias en forma de resumen, de las que se excluyeron 227 por no ser ECC que evaluaran el papel de la furosemida en el FRA en humanos. Se revisaron 23 en texto completo, siendo finalmente seleccionados 9 trabajos por cumplir los criterios de inclusión y de calidad. Se produjo la agregación y análisis estadístico de los trabajos seleccionados que reunían criterios de homogeneidad clínica, calidad y formato de presentación de resultados.

Patrocinio: Financiado por Departamento de Cuidados Intensivos del Royal Perth Hospital. Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés.

CLASIFICACIÓN

Furosemida. Prevención del FRA. Tratamiento del FRA. Mortalidad. Tratamiento renal sustitutivo. Ototoxicidad. Revisión sistemática. Nivel de evidencia: 1a. Grado de recomendación: B.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos: Sólo 9 (con un total de 849 pacientes) de los 23 estudios potencialmente incluidos fueron finalmente seleccionados. El resto se excluyeron por publicación duplicada (1), ausencia de grupo control (4), asignación no aleatorizada (7) y ausencia de información sobre variables de resultado de este meta-análisis (2). Tres estudios fueron de prevención del FRA con dosis de furosemida en perfusión entre 1 y 2,5 mg/h o en bolos de 80 mg y 6 ECC de tratamiento del FRA establecido, en los que las dosis de furosemida oscilaron entre 600 y 3.400 mg/día. Los criterios para iniciar diálisis se describen en sólo 3 estudios. Las puntuaciones en la escala de Jadad se situaron entre 1 y 5 (media 2,6). Sólo se utilizó doble ciego en 4 estudios y 3 notificaron las pérdidas de seguimiento (< 5%). No se demostró heterogeneidad significativa para la mortalidad hospitalaria y la ototoxicidad, aunque sí lo fue para las otras variables de desenlace analizadas.

Mortalidad hospitalaria	N.º de ECC	RR	IC 95%
Prevención del FRA	2	2,33	0,75 a 7,25
Tratamiento del FRA	7	1,09	0,90 a 1,31
Combinado	9	1,11	0,92 a 1,33
Tratamiento renal sustitutivo			
Prevención del FRA	3	4,08	0,46 a 35,96
Tratamiento del FRA	4	0,94	0,71 a 1,26
Combinado	7	0,99	0,80 a 1,22
Variables secundarias			
Persistencia de oliguria	4	0,54	0,18 a 1,61
Sordera temporal o tinnitus	4	3,97	1,00 a 15,78

Tampoco hubo diferencias significativas para el número de sesiones de diálisis (DMP -0,48 sesiones, IC 95% -1,45 a 0,50). Dos estudios de prevención comunicaron datos de estancia hospitalaria. El tratamiento con furosemida se asoció con un aumento de estancia hospitalaria (DMP 3,57 días, IC 95% 0,02 a 7,12). El gráfico del embudo mostró una pequeña posibilidad de sesgo de publicación por la ausencia de estudios de pequeño tamaño con reducción de mortalidad tras el tratamiento con furosemida. La magnitud y significación de los resultados no se modificaron al realizar el análisis de sensibilidad excluyendo el estudio que utilizó un bolo único de furosemida en el grupo control o los estudios con ocultación inadecuada de la asignación.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La administración de furosemida no se asocia con ningún beneficio clínico en la prevención o en el tratamiento del FRA en adultos. Al contrario, dosis altas de furosemida se asocian con mayor riesgo de ototoxicidad.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

COMENTARIOS

A pesar de la utilización generalizada de la furosemida en la prevención y el tratamiento del FRA en la práctica clínica habitual, basada en la reducción del daño tubular renal observado en estudios experimentales¹, los resultados del presente meta-análisis no demuestran ningún beneficio clínico en términos de mortalidad, necesidad de TRS con diálisis o persistencia de oliguria y, por el contrario, sugieren un aumento de ototoxicidad, habitualmente reversible. Los pacientes con FRA no oligúrico tienen mejor pronóstico y la respuesta diurética a furosemida probablemente indique que nos encontramos ante una forma más leve de daño tubular, de más fácil manejo y con mejor pronóstico. Este estudio no confirma la asociación del aumento de mortalidad en el FRA con la utilización de furosemida como había sugerido algún estudio observacional retrospectivo previo², aunque esto fue desmentido con un estudio prospectivo con mayor número de casos³.

Las mayores limitaciones del presente trabajo se derivan de escaso número de ECC disponibles para su inclusión en el meta-análisis, del escaso número de pacientes y de eventos, así como la baja calidad metodológica de los mismos. En sólo 4 estudios la ocultación de la asignación se consideró adecuada y 4 ECC tenían una puntuación de Jadad superior a 3. Se documentó heterogeneidad significativa para la segunda variable principal analizada, necesidad de iniciar TRS con diálisis, cuyos criterios sólo se definieron en 3 estudios, así como para la mayoría de las variables de desenlace secundarias, salvo la

ototoxicidad. Como acertadamente señalan los autores en la discusión del trabajo, el bajo número de pacientes disponibles para el análisis debe matizar el alcance de las conclusiones. Por ejemplo, considerando la variable de resultado «necesidad de diálisis en FRA establecido», sólo se puede demostrar un efecto protector de la furosemida si la reducción del riesgo relativo fuera superior al 30%, al no poder disponer más que de 204 pacientes entre todos los ECC para analizar este supuesto. Finalmente, señalar que el potencial sesgo de publicación detectado va en sentido contrario al habitual, ausencia de estudios publicados de pequeño tamaño con resultado positivo, por lo que la asimetría del gráfico del embudo probablemente se deba al bajo número de estudios incluidos en esta meta-análisis, más que a un sesgo de publicación.

REFERENCIAS

1. Heyman SN, Rosen S, Epstein FH, Spokes K, Brezis ML. Loop diuretics reduce hypoxic damage to proximal tubules of the isolated perfused rat kidney. *Kidney Int* 1994; 45: 981-985.
2. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et al. PICARD Study Group. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA* 2002; 288: 2547-2553.
3. Uchino S, Doig GS, Bellomo R, et al. Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med* 2004; 32: 1669-1677.

CONCLUSIONES de los REVISORES

Meta-análisis del papel de la furosemida en la prevención y el tratamiento del fracaso renal agudo en adultos que cuestiona su utilidad por ausencia de beneficios en términos de mortalidad, necesidad de diálisis, persistencia de oliguria o estancia hospitalaria y que sugiere un aumento de ototoxicidad con su empleo. Sin embargo, el bajo número de estudios y de pacientes disponibles para el análisis, así como la baja calidad metodológica y la presencia de heterogeneidad obligan a matizar estas conclusiones.