

¿Es mejor el tratamiento con hemodiálisis intermitente o con técnicas continuas en el fracaso renal agudo de pacientes adultos?



K. Rabindranath, J. Adams, A. Macleod, N. Muirhead

Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD003773

Análisis crítico: V. Barrio¹ y C. Quereda²

¹Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Sofía. Madrid. ²Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Delimitación del tema en estudio: Comparación de las técnicas de tratamiento renal sustitutivo (TRS) continuas *versus* intermitentes en pacientes adultos con fracaso renal agudo (FRA).

Criterios de selección de estudios: Se incluyeron los ensayos clínicos controlados (ECC) con diseño paralelo o cruzado y asignación aleatoria al tratamiento con técnicas de depuración extrarrenal (hemodiálisis —HD—, hemofiltración —HF—, hemodiafiltración —HDF— o ultrafiltración aislada —UF—) prescritas de forma intermitente (< 24 h) o continua en pacientes adultos (> 18 años) con FRA que precisaran TRS e incluyeran las siguientes variables de desenlace predefinidas:

- Mortalidad (en UCI o en hospital, tiempo hasta alta de UCI, del hospital o exitus).
- Recuperación de función renal (dependencia de TRS y creatinina sérica/GFR al alta hospitalaria o después de 90 días).
- Estabilidad cardiovascular (incidencia de hipotensión, cambios en PA sistólica, diastólica o media, necesidad y dosis de fármacos inotrópicos).
- Complicaciones del tto. (sangrado, coagulación del filtro, sepsis en relación con acceso vascular).

Se excluyeron aquellos estudios que evaluaron la diálisis peritoneal.

Fuentes de datos: Búsqueda electrónica hasta octubre 2006 en las bases de datos MEDLINE, EMBASE y Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) en cualquier idioma con las palabras clave «kidney failure, acute», «renal replacement therapy» and «controlled clinical trial». Contacto con los autores de los trabajos publicados o presentados como comunicaciones a congresos, revisión de las citas bibliográficas y de las revisiones narrativas.

Extracción de datos: Dos autores extrajeron los datos relativos a las características de los participantes (número, edad, sexo, comorbilidad, índices de severidad, estancia hospitalaria y en UCI, duración y técnica de diálisis, tipo de membrana) y variables de desenlace (mortalidad, función renal, dependencia de diálisis al alta hospitalaria y complicaciones).

Evaluación de la calidad: Dos autores revisaron la calidad metodológica de los ensayos de forma independiente y sin ocultamiento de autores ni de la revista para su valoración de acuerdo con la listas de ítems desarrollado para la Cochrane Renal Group:

1. Procedimiento de asignación aleatoria.
 2. Enmascaramiento para investigadores, participantes, resultados y análisis.
 3. Análisis por intención de tratar.
 4. Pérdidas de seguimiento.
- Las discrepancias entre los revisores se resolvieron por consenso, o recabando la opinión de un tercer autor.

Tratamiento de los resultados: Se utilizó el modelo de efectos aleatorios para el análisis estadístico y se evaluó la heterogeneidad entre estudios. Los resultados se expresan como riesgos relativos (RR) para las variables dicotómicas y como diferencia ponderada de medias (DPM) para las variables continuas con intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Se planificaron análisis de subgrupos estratificados por comorbilidad, severidad y calidad de los estudios.

Promoción: No financiado por fuentes externas. Los autores declaran ausencia de conflicto de intereses.

CLASIFICACIÓN

Hemodiálisis intermitente. Técnicas continuas de depuración extrarrenal. Morbi-mortalidad. Complicaciones. Revisión sistemática. Nivel de evidencia: 1a. Grado de recomendación: B.

RESULTADOS PRINCIPALES

Se identificaron 15 ECC que incluyen a 1.550 pacientes con una edad media entre 53,5 y 66,5 años, y todos menos dos se realizaron en UCI. La HD fue la modalidad de TRS intermitente más utilizada (12/15, 80%) y la hemofiltración continua venovenosa (HFVVC) (7/15, 47%) la continua más frecuente. Solo en dos estudios se utilizaron membranas no biocompatibles (cuprofan) para la modalidad intermitente, siendo las membranas en el resto de estudios y de técnicas biocompatibles. El número de pacientes que cambiaron de modalidad de tratamiento por complicaciones médicas (coagulación del filtro o inestabilidad hemodinámica) fue de 89/488 (18,2%) en el grupo de TRS continuo *versus* 56/450 (12,4%) en el de TRS intermitente, y un solo estudio fue responsable del 70% de los cambios de modalidad intermitente a continua por problemas de coagulación. El procedimiento de asignación aleatoria fue correcto en 12/15 (80%) estudios, ninguno de ellos fue enmascarado, 10/15 (67%) realizaron el análisis por intención de tratar y sólo se perdieron 5 pacientes de seguimiento, aunque 43 pacientes de 6 estudios no recibieron TRS o se excluyeron del análisis después de la aleatorización por violaciones del protocolo. Para la interpretación de los resultados de esta revisión sistemática, en los análisis se consideran las técnicas continuas como intervención y las intermitentes como control.

	Estudios/pacientes	RR o DPM	IC 95%
Mortalidad en hospital	7/1.245	1,01	0,92 a 1,12
Mortalidad en UCI	5/515	1,06	0,90 a 1,26
Tiempo hasta alta hospitalaria	1/25	-6,10	-26,45 a 14,25
Tiempo hasta exitus	1/55	3,60	-3,75 a 10,95
Tiempo hasta alta de UCI o exitus	Datos no disponibles		
Supervivencia sin dependencia de TRS al alta hospitalaria	3/161	0,99	0,92 a 1,07
Creatinina o FGR al alta	1/129	1,13	0,94 a 1,36
Dependencia de TRS después de 90 días	Datos no disponibles		
Inestabilidad hemodinámica	2/205	0,48	0,10 a 2,28
Hipotensión	3/514	0,92	0,72 a 1,16
Presión arterial media	2/112	5,35	1,41 a 9,29
PAS (Δ sobre basal)	1/30	6,00	-10,85 a 22,85
Aumento vasopresores	3/149	0,53	0,26 a 1,08
Dosis fármacos inotrópicos	2/69	-0,01	-0,36 a 0,33
Complicaciones hemorrágicas	5/638	1,03	0,59 a 1,80
Coagulación del filtro	3/149	8,50	1,14 a 63,33
Aritmias	2/439	0,50	0,23 a 1,05
Cambio de modalidad de TRS por complicaciones	3/756	1,89	1,36 a 2,63
Sepsis	Datos no disponibles		

No se realizaron los análisis prefiados para evaluar el sesgo de publicación ni los de subgrupos ajustados por comorbilidad, severidad de la enfermedad y calidad de los estudios al no disponer de un número suficiente de estudios para realizarlos.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes hemodinámicamente estables, la modalidad de TRS no tiene una repercusión importante en los resultados. Las técnicas continuas han demostrado ser superiores únicamente en parámetros de estabilidad hemodinámica como la PA media. Las líneas futuras de investigación deben centrarse en la evaluación de factores tales como la dosis de diálisis o de nuevas técnicas híbridas como la diálisis lenta prolongada. Los investigadores deben seguir las recomendaciones con respecto a las variables clínicas de desenlace sugeridas por el «Working Group of Acute Dialysis Initiative».

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

COMENTARIOS

Los resultados principales de esta revisión sistemática se podrían resumir en los 4 puntos siguientes:

1. Las técnicas continuas de TRS no mejoran la supervivencia en comparación con las intermitentes en pacientes adultos con FRA.
2. Las expectativas de recuperación de función renal son similares con ambas modalidades de TRS.
3. Las técnicas continuas se asocian con una significativamente mejor tolerancia hemodinámica.
4. Las técnicas continuas se asocian con un significativamente mayor riesgo de coagulación recurrente del filtro de diálisis.

Los resultados con respecto a la mortalidad son concordantes con los de publicaciones previas de ECC y revisiones sistemáticas^{1,2}, aunque siguen apareciendo artículos observacionales³ que describen mayor mortalidad para los pacientes asignados a técnicas continuas (RR 1,92, IC 95% 1,28 a 2,89) a pesar del ajuste por factores de confusión como edad, comorbilidad, número de órganos disfuncionantes o probabilidad de similitud (<http://www.senefrobe.org/notas.metodologicas.publico.asp>) que probablemente no consiguen compensar los sesgos de selección al asignar de forma no aleatoria las diferentes modalidades de tratamiento. La mortalidad sigue siendo muy elevada en esta condición, hasta 58% en el último ECC multicéntrico con un importante número de pacientes reclutados⁴, aunque dos recientes estudios epidemiológicos⁵⁻⁶ muestran una ligera disminución en las 2 últimas décadas.

Tampoco se observan diferencias significativas entre las técnicas en términos de recuperación de función renal en los supervivientes a pesar de la mejor tolerancia hemodinámica en las técnicas continuas de TRS, aunque los datos que soportan esta afirmación son muy escasos en número en las publicaciones, pero todos concordantes y en el mismo sentido. Sin embargo, hay más transferencias de pacientes desde técnicas continuas a inter-

mitentes, en su mayor parte por problemas de coagulación del filtro y no por intolerancia hemodinámica. Uno de los aspectos claves por su impacto en el resultado de acuerdo con recientes estudios⁷ y no analizados en esta revisión por falta de datos y dificultades en la estandarización, es la dosis de diálisis necesaria en el fracaso renal agudo.

REFERENCIAS

1. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D. Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialysis modality on mortality and renal recovery. *Am J Kid Dis* 2002; 40: 875-85.
2. Barrio V, Quereda C, Zamora J, García López F. ¿Es la hemodiafiltración veno-venosa continua superior a la hemodiálisis intermitente en términos de supervivencia de los enfermos con fracaso renal agudo?: Respuesta mediante una revisión sistemática. *Nefrología* 2007; 27 (Supl. 1): 42-8.
3. Cho KC, Himmelfarb J, Paganini E y cols. Survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3132-8.
4. Vinsonneau C, Camus C, Combes A y cols. Continuous venovenous hemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicenter randomized trial. *Lancet* 2006; 368: 379-85.
5. Waikar SS, Curhan GC, Wald R y cols. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1143-50.
6. Xue JL, Daniel F, Star RA y cols. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1135-42.
7. Soudan P, Niederberger M, De Seigneux S y cols. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006; 70: 1312-7.

CONCLUSIONES de los REVISORES

Concordantes con las de los autores.

NOTAS CLÍNICAS

1. SELECCIÓN DE VARIABLES DE RESULTADOS EN ENSAYOS CLÍNICOS DE DAÑO RENAL AGUDO (V. Barrio)

En esta nota clínica se presenta un breve resumen de la opinión resultante de la conferencia de consenso celebrada en mayo de 2002 de «Working Group of Acute Dialysis Initiative» sobre las consideraciones a tener en cuenta para la elección de las variables de desenlace en los estudios de intervención en fracaso renal agudo (FRA) en pacientes críticos¹.

Una variable de desenlace o de resultado puede ser una medida, por ejemplo, la determinación de creatinina sérica, o bien un evento común como la mortalidad o la necesidad de iniciar tratamiento renal sustitutivo con diálisis. Los criterios más importantes para la selección de las variables de resultado incluyen su relevancia clínica, su potencial respuesta a la intervención, la precisión en su definición y en su medida y la exhaustividad de su registro. La variable principal se debe identificar de forma prospectiva, es la que determina el éxito o el fracaso de la intervención terapéutica y la que se utiliza para la estimación del tamaño muestral.

Aunque la variable principal de resultado de cada estudio dependerá de la hipótesis específica y del tipo de diseño, en los estudios de prevención del FRA se debería elegir la evaluación de función renal, bien como variable categórica o como variable continua, mientras que en los estudios de tratamiento del FRA, la variable principal debería ser la supervivencia.

El problema de la definición precisa del FRA que condiciona la sensibilidad y especificidad de esta variable principal de resultado se ha resuelto en los últimos años con la adopción generalizada de los nuevos criterios establecidos por consenso para su definición², estandarización que permitirá la comparación de resultados de diferentes estudios. La evaluación de la función renal requiere una definición estricta de los tiempos en que se realiza la determinación de creatinina u otras medidas para estimar el filtrado glomerular y la recuperación de la función renal parcial o completa deberá también ajustarse a unas definiciones precisas y definidas. Del mismo modo, al no existir unos criterios universales para el inicio y/o finalización del tratamiento renal sustitutivo con diálisis, si se utiliza esta variable clínica de desenlace, se deberán

de definir de forma estricta estos criterios en el diseño del protocolo de estudio. Con respecto a la variable supervivencia o mortalidad, se debería elegir un tiempo predefinido tras la aleatorización para evitar que la variabilidad derivada de prácticas diferentes, como por ejemplo alta de UCI, de hospital o finalización del TRS influya en los resultados, aunque el mejor intervalo de tiempo para realizar esta observación aún no esté claramente definido³.

Como ejemplo de esta línea de pensamiento, conviene señalar que en la actualidad están en marcha dos importantes ensayos clínicos multicéntricos, uno en EE.UU.⁴ con un tamaño de muestra estimado en 1.164 pacientes con FRA y con el objetivo principal de comparar dosis altas y bajas de diálisis con ambas modalidades de TRS, intermitentes y continuas; y el otro promovido por el grupo ANZICS 2005⁵ para comparar la HDFVVC a dosis de 25 y 40 ml/kg/h en 1.500 sujetos.

REFERENCIAS

1. Palevsky PM, Metnitz PGH, Piccini F, Vinsonneau C. Selection of endpoints for clinical trials of acute renal failure in critically ill patients. *Curr Op in Crit Care* 2002; 8: 515-8.
2. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, for the ANZICS Database Management Committee. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 28: doi:10.1093/nd/gfn009.
3. Hébert PC, Cook DJ, Wells G y cols. The design of randomized clinical trials in critically ill patients. *Chest* 2002; 121: 1290-300.
4. Palevsky PM, O'Connor T, Zhang JH, Star RA, Smith MW. Design of the VA/NIH Acute Renal Failure Network (ATN) study: Intensive versus conventional renal support in acute renal failure. *Clinical Trials* 2005; 2: 423-35. [Medline 16317811].
5. ANZICS Clinical Trials Group. Multicenter, unblinded, randomised, controlled trial to assess the effect of augmented vs normal continuous renal replacement therapy (CRRT) on 90-day all-cause mortality of intensive care unit patients with severe acute renal failure (NCT00991013), <http://www.clinicaltrials.gov>