

¿El tratamiento con diuréticos de asa en el fracaso renal agudo reduce la mortalidad o disminuye la necesidad de diálisis?



S. Sampath, J. L. Moran, P. L. Graham, S. Rockliff, A. D. Bersten, K. R. Abrams

The efficacy of loop diuretics in acute renal failure: assessment using Bayesian evidence synthesis techniques. *Crit Care Med* 2007; 35: 2516-24

Análisis crítico: V. Barrio¹ y F. García²

¹Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Sofía. Madrid. ²Unidad de Epidemiología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

Delimitación del tema en estudio: El objetivo de esta revisión sistemática fue cuantificar la eficacia terapéutica de los diuréticos en el fracaso renal agudo mediante técnicas bayesianas de síntesis de evidencia por la controversia existente acerca del uso de diuréticos de asa, a pesar de su utilización universal.

Criterios de selección de estudios: Se incluyeron aquellos estudios con variables de resultado predefinidas: la variable principal fue mortalidad y las variables secundarias fueron el tiempo hasta la normalización de la función renal nitrogenados (creatinina < 2,2 mg/dl y urea < 40 mg/dl), el tiempo hasta la diuresis espontánea (> 1.500 ml/día) y el número total de sesiones de diálisis.

Criterios de exclusión: Se excluyeron los artículos que estudiaron la profilaxis del fracaso renal agudo o que incluyeron pacientes con insuficiencia renal crónica.

Fuentes de datos: Búsqueda por OVID limitada al inglés en el periodo comprendido entre 1966 y enero de 2007 con los términos «diuréticos» y «fracaso renal agudo» combinados, utilizando una estrategia de búsqueda sensible¹ de ensayos clínicos controlados así como de estudios controlados no aleatorizados en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, CINAHL, revisiones sistemáticas de Cochrane y *ACP Journal Club*, además de búsqueda bibliográfica manual.

Extracción de datos: De forma conjunta por los dos primeros autores, evaluación independiente no enmascarada de los estudios por medio de una lista estandarizada de ítems que valora la calidad metodológica de estudios aleatorizados o no en ciencias de la salud⁴.

Evaluación de la calidad: Se identificaron 5 ensayos clínicos controlados que proporcionaban información sobre la variable principal (mortalidad hospitalaria) y 8 estudios no aleatorizados que se seleccionaron por cumplir los principios establecidos en el año 2000 por el grupo de meta-análisis de estudios observacionales en epidemiología (MOOSE)³. Se empleó una escala de calidad diseñada para la evaluación conjunta de ensayos aleatorizados y no aleatorizados, que va desde 0 (peor calidad) hasta 31⁴.

Tratamiento de los resultados: Se calculó la razón de riesgos para la mortalidad, la razón de incidencias para el número de diálisis y la diferencia media para variables continuas, estimando el efecto del tratamiento mediante la técnica de efectos jerárquicos aleatorios bayesianos. Las probabilidades bayesianas del resultado se calcularon como la probabilidad de que la razón de riesgos o de que la razón de incidencias de los diuréticos de asa fuera > 1 y que la probabilidad de la diferencia fuera > 0. Se utilizaron los métodos descritos por Prevost y cols.⁵ para elegir los valores previos de las variables que reflejaron un rango plausible. La heterogeneidad se presenta como la varianza intra y entre categorías de estudios. Se realizó un análisis de sensibilidad utilizando las siguientes covariables: índice de calidad del estudio, edad media de la cohorte, proporción de varones, riesgo del brazo control como marcador de severidad, y año de finalización del estudio en lugar del de publicación para evitar el sesgo de demora en publicación.

Promoción: Estudio financiado por fondos departamentales. Los autores no declararon potenciales conflictos de intereses.

RESULTADOS PRINCIPALES

Los estudios se realizaron en un periodo > 35 años desde el año 1969 hasta el 2004. El número total de pacientes fue de 3.111: los 8 estudios no aleatorizados incluyeron 2.520 pacientes y los 5 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) 591 pacientes. La edad media fue de 48 ± 15 años, la proporción de mujeres 30% y la mortalidad media 54%. La mediana (rango intercuartílico Q1-Q3) del índice de calidad de los ECC fue de 14 (7-24) y el de los estudios no aleatorizados 9 (3-18). No existió una definición única y consistente del fracaso renal agudo en los estudios incluidos y los criterios de exclusión sólo se definieron en 6 estudios. La duración, dosis y vía de administración de los diuréticos administrados fue variable. Se utilizó furosemida en todos los ECA salvo en uno en el que también se utilizó torasemida. Dos estudios recientes no aleatorizados de gran tamaño utilizaron tiazidas además de diuréticos de asa, que se combinaron para el análisis.

	Razón Riesgos (RR)	Intervalo credibilidad 95%	Probabilidad de RR > 1
Mortalidad (n = 13)	1,10	0,85 a 1,42	83,8%
	Razón incidencias	Intervalo credibilidad 95%	Probabilidad de RR > 1
Número de diálisis (n = 6)	0,71	0,47 a 1,06	4,1%
	Diferencia Media (DM)	Intervalo credibilidad 95%	Probabilidad de DM > 0
Tiempo de oliguria (n = 6)	-7,70	-12,51 a -2,08	0,7%
	Diferencia Media (DM)	Intervalo credibilidad 95%	Probabilidad de DM > 0
Tiempo de uremia (n = 8)	-1,54	-5,62 a 2,46	17,8%

El análisis de sensibilidad con la covariables seleccionadas no modificó de forma sustancial la estimación del efecto con el modelo de síntesis de evidencia. Únicamente el índice de calidad y la fecha de terminación del estudio tuvieron coeficientes positivos con una alta probabilidad, ≥ 90% de ser > 0, lo que indica que cuanto más reciente o cuanto mejor la calidad del estudio, mayor la asociación con un efecto adverso sobre la mortalidad.

REFERENCIAS

- Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 150-3.
- Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomized and non-randomized studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52: 377-84.
- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC and cols. Metaanalysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000; 283: 2008-2012.
- Prevost TC, Abrams KR, Jones DR. Hierarchical models in generalized synthesis of evidence: an example based on studies of breast cancer screening. *Stat Med* 2000; 19: 3359-76.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La utilización de diuréticos de asa en la insuficiencia renal aguda no mejora la supervivencia a pesar de reducir el periodo de oliguria y de forma significativa el número de diálisis requeridas. Son precisos nuevos estudios para aclarar esta dicotomía.

CLASIFICACIÓN

Diuréticos de asa. Mortalidad. Diálisis. Recuperación de función renal. Análisis bayesiano. Nivel de evidencia: 2a. Grado de recomendación: B.

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

COMENTARIOS

Los resultados del presente estudio de Sampath confirman, en dirección y magnitud si se expresan en métrica de *odds ratio*, los hallazgos de dos estudios recientes no aleatorizados de gran tamaño^{1,2} y del ECA³ más reciente y con mayor número de pacientes, así como de la revisión sistemática de ECAs publicada por Ho en el BMJ en el año 2006 en el sentido de un efecto deletéreo de los diuréticos sobre la mortalidad en el fracaso renal agudo. En los términos del análisis bayesiano utilizado en este estudio, la probabilidad de un efecto adverso sobre la mortalidad (RR > 1) de los diuréticos de asa es del 84%.

	Odds Ratio	IC 95%
Metha 2002	1,77	1,14 a 2,76
Uchino 2004	1,22	
Cantarovich 2004	1,26	0,79 a 1,99
Ho 2006	1,09	0,90 a 1,31
Sampath	1,24	0,89 a 1,74

Sin embargo, la utilización de diuréticos de asa reduce el tiempo de oliguria una media de 7,7 días, el tiempo de uremia 1,5 días y la necesidad de diálisis (probabilidad RR > 1, sólo de 4%). La divergencia entre un efecto adverso sobre la mortalidad y un efecto beneficioso sobre las variables secundarias se puede deber a un efecto selectivo de los diuréticos en los pacientes con mayor severidad del proceso subyacente, o a efectos nocivos extrarrenales de los diuréticos, circulatorios o inmunológicos, aunque estas cuestiones no se pueden dilucidar en ausencia de datos individuales de cada paciente sobre el tiempo hasta el evento. También se realizó un análisis de sensibilidad modificando los valores de las probabilidades previas, lo que produjo unas estimaciones del efecto muy similares aunque con intervalos de credibilidad más amplios, lo que supone mayor incertidumbre, sin que afecte a las conclusiones del estudio.

Las limitaciones del estudio se derivan de diferencias en la definición operativa de la insuficiencia renal aguda, en la que no ha llegado a un claro consenso hasta fechas muy recientes⁵, en el sesgo de selección en la comunicación de variables secundarias

como recuperación de diuresis y menor necesidad de diálisis y sobre todo en el escaso número y deficiente calidad metodológica de los estudios realizados y publicados sobre el tema.

Las ventajas de los métodos bayesianos utilizados se derivan de permitir incorporar todas las fuentes de conocimiento sobre un problema concreto en un esquema coherente, como por ejemplo la estimación del efecto en estudios no aleatorizados; de no estar influenciados por la heterogeneidad; y sobre todo de cuantificar las probabilidades del riesgo de daño o de beneficio de la intervención sobre la variable de resultado, permitiendo realizar estudios de coste/utildad.

Sin embargo, también presenta desventajas como pueden ser la dificultad para estimar las distribuciones previas de probabilidad, que transmiten la información previa existente, por lo que siempre debe llevar asociado un análisis de sensibilidad, al igual que los meta-análisis no bayesianos; la complejidad de computación; y las limitaciones del software disponible.

REFERENCIAS

1. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S y cols. PICARD Study Group. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA* 2002; 288: 2547-53.
2. Uchino SM, Doig GSP, Bellomo RM y cols. Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med* 2004; 32: 1669-77.
3. Cantarovich F, Rangoonwala B, Lorenz H y cols. High-dose furosemide for established ARF: a prospective, randomized, doubleblind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 402-9.
4. Ho KM, Sheridan DJ. Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ* 2006; 333: 420-5.
5. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA y cols. ADQI workgroup. Acute renal failure—Definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2005; 8: R204-R212.

CONCLUSIONES de los REVISORES

Coincidente con la de los autores.

NOTAS METODOLÓGICAS

1. ESTADÍSTICA BAYESIANA (F. García López)

La estadística bayesiana se basa en el teorema de Bayes, que es conocido por su empleo en el ámbito del diagnóstico para calcular la probabilidad de que un grupo de personas con determinadas características (síntomas, signos, pruebas de laboratorio o de imagen) tengan determinada enfermedad a partir de la frecuencia real de esa enfermedad (la probabilidad previa o *a priori* de la enfermedad) y de las verosimilitudes de esas características en individuos sin y con esa enfermedad.

En la estadística bayesiana hay siempre una probabilidad *a priori* de que una hipótesis sea cierta y una probabilidad posterior o *a posteriori* que se obtiene después de incorporar la información que aportan los datos de un estudio. La probabilidad *a priori* expresa el estado subjetivo de creencia acerca de la veracidad de una hipótesis, pero esta subjetividad no es en sí negativa, pues refleja el estado de conocimiento previo, siempre existente, por pequeño que sea. Por ejemplo, en un ensayo controlado aleatorizado que compare dos intervenciones, es común que, de entrada, las dos intervenciones tengan las mismas probabilidades de reducir la tasa de sucesos, lo que ya está reflejando una probabilidad *a priori*. La estadística bayesiana reconoce la probabilidad previa y la hace explícita. Y, mediante análisis de sensibilidad, estudia el efecto de distintas probabilidades previas y de supuestos sesgos sobre las probabilidades posteriores.

La información que aportan los datos en la estadística bayesiana compara el apoyo relativo sustentado a dos hipótesis por los datos, en contraste con el valor de P de la estadística frecuentista, que sólo se refiere a la hipótesis nula. La ventaja principal de la estadística bayesiana es que proporciona distribuciones de probabilidad, la probabilidad de que determinada hipótesis sean ciertas. Por ejemplo, aporta la probabilidad de que diuréticos de asa en el fracaso renal agudo aumenten la mortalidad (80%), probabilidad que la estadística frecuentista no puede proporcionar.

El escollo principal de la estadística bayesiana es su dificultad y complejidad de cálculo, que se va subsanando poco a poco con el desarrollo de programas estadísticos más potentes.

REFERENCIAS

1. Lilford RJ, Braunholtz D. The statistical basis of public policy: a paradigm shift is overdue. *BMJ* 1996; 313: 603-7.
2. Goodman SN. Toward evidence-based medical statistics. 1: The P value fallacy. *Am Intern Med* 1999; 130: 995-1004.
3. Silva Ayçaguer LC, Muñoz Villegas A. Debate sobre métodos frecuentistas y bayesianos. *Gac Sanit* 2000; 14: 482-94.