

¿Es eficaz y seguro el uso de ultrafiltración en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada y deterioro de la función renal?

Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al., for the Heart Failure Clinical Research Network. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome (CARRESS-HF). *N Engl J Med* 2012;367:2296-304.

Análisis crítico: **Nuria Montero, Julio Pascual**
Servicio de Nefrología. Hospital del Mar. Barcelona

NefroPlus 2013;5(1):35-7

doi:10.3265/NefroPlus.pre2013.Aug.12196

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico aleatorizado, abierto y multicéntrico realizado entre junio de 2008 y enero de 2012 con seguimiento a 60 días.

■ Asignación

- Aleatorizada y abierta, en proporción 1:1 y estratificada por centros. No se puede evaluar si existe sesgo de selección, dado que se utiliza un sistema web automático para generar la secuencia de aleatorización (bajo riesgo), pero sin especificar la técnica para implementar la secuencia generada.

■ Enmascaramiento

- No enmascarado.

■ Ámbito

- Multicéntrico, 22 centros de EE. UU. y Canadá.

■ Pacientes

- Se reclutaron finalmente 188 pacientes con los siguientes criterios de inclusión: a) Consentimiento informado; b) ≥ 18 años; c) Ingreso por insuficiencia cardíaca descompensada como primer diagnóstico; d) Presentar síndrome cardiorenal tipo 1 (aumento de creatinina $> 0,3$ mg/dl en las 12 semanas previas o 10 días después del ingreso); e) sobrecarga hídrica persistente (mínimo 2 de los siguientes criterios: edema periférico grado 2+, presión venosa yugular > 10 cm H₂O o edema pulmonar en la radiografía de tórax). Los criterios de exclusión incluían: a) creatinina $> 3,5$ mg/dl o necesidad de hemodiálisis; b) infarto miocárdico en 4 semanas previas; c) uso de agentes inotrópicos o vasodilatadores intravenosos; d) causa alternativa de empeoramiento de la función renal.

■ Intervenciones

- Los pacientes fueron asignados a dos grupos de tratamiento:
1. Ultrafiltración: con pérdida 200 ml/h. Prohibición del uso de vasodilatadores o inotrópicos positivos.
 2. Terapia médica escalonada: diuréticos endovenosos (de asa +/- tiazidas) cuya dosis se ajustaban para obtener un volumen de orina de 3 a 5 l/día. En caso de no lograr el objetivo, estaba

permitido el uso de vasodilatadores o inotrópicos positivos (según unos criterios muy bien especificados).

En todos los grupos se mantuvo la terapia hasta la remisión o mejoría de los signos y los síntomas de congestión.

■ Variables de resultado

Variable principal: Cambio en creatinina y en el peso considerados simultáneamente (como respuesta bivariada) entre en momento de la aleatorización y 96 horas después.

Variables secundarias: a) Variable principal, pero entre los días 1-3 y a la semana; b) Fracaso terapéutico durante los primeros 7 días; c) Cambios en la función renal y creatinina pico durante la hospitalización; d) Cambios en electrolitos; e) Cambios en peso; f) Porcentaje de pacientes que logran descongestión clínica; g) Pérdida neta hídrica; h) Cambios en biomarcadores; i) Cambios en creatinina y en peso considerados simultáneamente; j) Duración de la estancia hospitalaria, días fuera del hospital vivo hasta 60 días y rehospitalización por insuficiencia cardíaca durante 60 días de seguimiento; k) Cambios de la dosis de diurético por vía oral desde antes de la hospitalización hasta el alta, a los 30 y a los 60 días y l) Uso de recursos (incluyendo ítem j y número de fungibles necesarios para la ultrafiltración).

■ Tamaño muestral



De acuerdo con los datos del ensayo UNLOAD¹, se estimó una desviación estándar (DE) del cambio de peso de 3,1 a 3,5 kg y de creatinina de 0,55 a 0,75 mg/dl a las 96 horas de tratamiento, lo que implicó la necesidad de reclutar un total de 200 pacientes para tener una potencia > 90 % con un error tipo I bilateral del 0,05 para detectar una diferencia de 0,5 DE entre los grupos de tratamiento para cada componente de la variable principal bivariada.

■ Estadística

Análisis por intención de tratar. Para la comparación del efecto del tratamiento en ambos grupos, se utilizó un modelo de regresión lineal multivariable,

ajustado por el nivel de creatinina y peso basales. Las tasas acumuladas de eventos para las variables secundarias se estimaron con el método de Kaplan-Meier. Las razones de riesgos instantáneos, intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %) y valores de p para las comparaciones de los 2 grupos de tratamiento se estimaron con el modelo de regresión múltiple de Cox. Se utilizó el programa SAS versión 9.2 para realizar el análisis y se consideró significativo un valor de p bilateral < 0,05.

■ Ética y registro

Protocolo aprobado por los Comités de Ética e Investigación Clínica de los centros participantes. Se

obtuvo consentimiento informado escrito de los participantes antes de su inclusión en el ensayo. Registrado en ClinicalTrials.gov con el número NCT00608491.

■ Promoción

CHF Solutions (Brooklyn Park, MN) financió parte de la compra de los filtros de ultrafiltración. Los autores especifican que ningún dato fue revelado a la empresa antes de la publicación. Financiado por becas del National Heart, Lung, and Blood Institute de EE. UU.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Se cerró el estudio de forma prematura siguiendo las recomendaciones del Comité de Seguridad y Monitorización tras reclutar a 188 pacientes, por ausencia de beneficio y aumento de la tasa de efectos adversos en el grupo de ultrafiltración.

Evaluación basal de los grupos

No hubo diferencias significativas en edad (media 68 años), sexo (75 % varones), hipertensión arterial (85 %), diabetes mellitus (66 %), fracción de eyección (33 %), hospitalizaciones en el año anterior por insuficiencia cardíaca (77 %), historia de fibrilación auricular, medicación recibida previamente, elevación de creatinina (0,45 mg/dl) o NT-proBNP. Sí hubo diferencias significativas en la isquemia como causa de la insuficiencia cardíaca (mayor en el grupo de ultrafiltración).

Tabla 1. Cambios en creatinina y peso a la 96 h

	Grupo 1 (n = 94) Terapia médica escalonada	Grupo 2 (n = 94) Ultrafiltración
Cambio en creatinina (mg/dl) a las 96 h	-0,04 (-0,57 a 0,49) ^a	0,23 (-0,47 a 0,93) ^a
Cambio en el peso (kg) a las 96 h	-5,5 (-0,4 a -10,6) ^b	-5,7 (-1,8 a -9,6) ^b

^a p = 0,003; ^b p = 0,58.

VARIABLES SECUNDARIAS

Las únicas variables secundarias con diferencias estadísticamente significativas fueron: cambios en la creatinina sérica a las 48, 72, 96 horas y 60 días (aunque cabe destacar que en ambos grupos a los 60 días fue menor que la creatinina basal); cambios en Na sérico a las 96 horas (Grupo 1: 0,0 ± 3,6; Grupo 2: -2,3 ± 3,5); cambios en la hemoglobina a las 96 horas (Grupo 1: 0,38 ± 0,74; Grupo 2: -0,01 ± 0,92); cambios en el nitrógeno ureico a las 96 horas (Grupo 1: 5,68 ± 18,29; Grupo 2: 12,54 ± 24,81).

Efectos secundarios

Mayor incidencia de efectos adversos graves en el grupo de ultrafiltración, incluyendo insuficiencia renal, complicaciones de sangrado y complicaciones relacionadas con el catéter (incluso más allá de los 60 días) con una reducción relativa del riesgo de -26 % (IC 95 % -2 a -56), una reducción absoluta del riesgo de -14,9 % (IC 95 % -1,4 a -28,4) y un número necesario para hacer daño de -7 (-4 a -71). No hubo diferencias respecto a mortalidad a los 60 días o en la tasa de rehospitalización por insuficiencia cardíaca.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El uso de un algoritmo de terapia farmacológica escalonada es superior a la ultrafiltración para preservar la función renal y permite obtener una disminución del peso similar a las 96 horas. La ultrafiltración está asociada a mayor número de efectos adversos.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El uso de técnicas continuas de depuración extrarrenal como herramienta en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca es controvertido. La ultrafiltración es un tratamiento alternativo a la terapia convencional centrada en los diuréticos. Aunque se había postulado una mayor eficacia de esta nueva técnica, existen complicaciones importantes directamente relacionadas con el procedimiento, como la coagulación del circuito (con la consiguiente pérdida de sangre y anemización secundaria) o relacionadas con la inserción de la vía.

Este ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, abierto y multicéntrico comparó durante 2 meses de seguimiento un régimen basado en ultrafiltración frente a una terapia estándar de tratamiento médico con diurético endovenoso. Los autores demostraron diferencias en la variable de resultado principal definida como modificación en la creatinina plasmática (ellos lo justifican como probablemente secundario a la depleción transitoria de volumen intravascular). Curiosamente, la hipótesis de superior eficacia de la ultrafiltración en la modificación del peso no se demostró en este estudio, y además la ultrafiltración se asoció a una mayor incidencia de efectos adversos graves (insuficiencia renal, complicaciones de sangrado y complicaciones relacionadas con el catéter). No hubo diferencias en la tasa de reingresos ni en la mortalidad a corto plazo. Se debe considerar que otros ensayos clínicos publicados con anterioridad han demostrado que la terapia de ultrafiltración con mayor pérdida de peso y consiguientemente con empeoramiento de la función renal está asociada a menor tasa de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.

El ensayo se diseñó para analizarlo por intención de tratar. Seis pacientes del grupo de tratamiento médico recibieron ultrafiltración durante los 7 primeros días de ingreso, y 28 de los 94 pacientes asignados al grupo de ultrafiltración precisaron tratamiento diurético endovenoso después de la terapia (se tuvo que interrumpir precozmente el tratamiento por causas que no se especifican). Es importante añadir que en el grupo de tratamiento médico el uso de drogas vasoactivas o agentes inotrópicos estaba permitido, mientras que en el otro grupo no.

En resumen, se trata de un ensayo clínico metodológicamente correcto, aunque con alto riesgo de sesgo de detección pero bajo sesgo de selección y de atrición, con limitaciones en la validez externa, sin imprecisión y con un seguimiento relativamente corto y con diferencias en el manejo de los pacientes que podrían ocasionar desigualdades entre grupos. No parecen confirmarse en esta experiencia efectos beneficiosos que permitan asegurar que esta nueva terapia deba ser de elección en este tipo de patología.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El uso de la compleja y cara técnica de ultrafiltración no está justificado en el manejo de insuficiencia cardíaca secundaria con síndrome cardiorenal tipo 1. Es importante no generalizar estos resultados a otros pacientes con insuficiencia cardíaca menos compleja, dado que el esquema de tratamiento podría ser más potente y eficaz con flujos de ultrafiltración mayores.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Fracaso renal agudo

Subtema: Tratamiento fracaso renal agudo, ultrafiltración

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Ultrafiltración. Ensayo clínico. Insuficiencia cardíaca. Fracaso renal agudo. Diurético

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos: alta, moderada, baja y muy baja; y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, et al.; UNLOAD Trial Investigators. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:675-83. [Erratum, *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1136].