

¿Mejora la supervivencia al aumentar la dosis de diálisis en pacientes críticos con daño renal agudo?

The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *New Eng J Med* 2008;359:7-20.

Análisis crítico: **Vicente Barrio Lucía¹**, **Fernando Liaño García²**

¹Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes, Madrid. ²Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo controlado aleatorizado, multicéntrico, con seguimiento a 60 días.

■ Ética y registro

Protocolo aprobado por los Comités de Ética. Los pacientes otorgaron su consentimiento informado. Registrado en clinicaltrials.gov NCT00076219.

■ Asignación

- Aleatorizada con esquema adaptativo generado por ordenador y estratificada por centro, por puntuación SOFA Cardiovascular (CV) y por presencia o ausencia de oliguria.

■ Enmascaramiento

- No enmascarado.

■ Ámbito

- Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) de 27 hospitales de EE. UU.

■ Pacientes

- Pacientes adultos (>18 años) ingresados en UCI con Daño Renal Agudo (DRA) compatible con Necrosis Tubular Aguda (NTA): contexto clínico de daño isquémico o nefrotóxico, junto con oliguria (definida como diuresis media <20 ml/h durante >24 h) o un aumento de creatinina (cr) ≥ 2 en varones o $\geq 1,5$ mg/dl en mujeres en un período ≤ 4 días, que requirieran Tratamiento Renal Sustitutivo (TRS), acompañado del fallo de al menos otro sistema orgánico (SOFA no renal ≥ 2) o sepsis.

Se excluyeron pacientes con enfermedad renal crónica, DRA de etiología diferente a NTA, intervalo >72 h con diagnóstico de NTA o con cifras de BUN >100 mg/dl, trasplante renal previo, embarazo, peso >128,5 kg, no candidatos a TRS, estado moribundo o enfermedad crónica en estadio terminal con supervivencia estimada <28 días, limitación del esfuerzo terapéutico, o negativa del paciente o del médico responsable a su inclusión en el ensayo.

■ Intervenciones

Todos los pacientes recibieron Hemodiálisis Intermitente (HDI) si estaban estables hemodinámicamente (puntuación SOFA CV ≤ 2) o Hemodiafiltración Venovenosa Continua (HDFVVC) o Hemodiálisis Prolongada de Baja Eficiencia (HDPBE), a criterio de cada centro, si estaban inestables (puntuación SOFA CV ≥ 3).

A) Grupo de tratamiento intensivo: HDI o HDPBE seis días por semana y la HDFVVC se prescribió para alcanzar un volumen de efluente total (líquido de diálisis + ultrafiltrado) de 35 ml/kg de peso corporal; B) grupo de tratamiento no intensivo: HDI o HDPBE tres días alternos por semana y la HDFVVC se prescribió para alcanzar un volumen de efluente total de 20 ml/kg de peso corporal. En los casos se prescribió una pauta de HDI o HDPBE para alcanzar un Kt/V monocompartmental de 1,2 a 1,4 por sesión. En casos de sobrecarga intensa de volumen, los pacientes con HDI fueron sometidos a sesiones extra de ultrafiltración aislada los días de no diálisis. Siempre se utilizaron membranas de triacetato de celulosa o membranas sintéticas biocompatibles. El tratamiento asignado se administró durante 28 días tras la aleatorización, hasta la recuperación de función renal, alta de UCI, limitación del esfuerzo terapéutico o muerte. El TRS en aquellos pacientes con DRA persistente después de 28 días se dejó a juicio de su médico responsable.

■ Variables de resultado

Principal: mortalidad por cualquier causa a 60 días.

■ Tamaño muestral



Estimado en 1.164 pacientes para detectar una disminución desde el 55% (en aquellos asignados a TRS menos intensivo) hasta el 45% (en aquellos sometidos a TRS intensivo) en la mortalidad global a 60 días, con una potencia estadística del 90% y un error de tipo 1 bilateral de 0,05, asumiendo una pérdida de seguimiento del 10%. Se realizaron dos análisis intermedios de eficacia tras la inclusión de 600 y 900 pacientes seguidos durante 60 días.

■ Estadística

Análisis por intención de tratar. Los pacientes perdidos en el seguimiento se computaron como supervivientes en el análisis.

■ Promoción y conflicto de intereses

Financiado con una beca conjunta del Instituto Nacional de Salud de EE. UU (NIH) y el Departamento de Desarrollo e Investigación del *Veterans Affairs Office*. Cuatro de los miembros del Comité de Publicación del estudio reconocen haber recibido honorarios como consultores o becas de varias compañías farmacéuticas.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

ANÁLISIS BASAL DE LOS GRUPOS

De los 4.340 pacientes preseleccionados, 1.124 fueron incluidos y aleatorizados, 563 en el grupo de tratamiento intensivo (grupo I) y 561 en el grupo de tratamiento no intensivo (grupo II); 18 (3,2%) pacientes del primer grupo y 11 (2,0%) del segundo fueron retirados del estudio por diversas razones tras la aleatorización. Se perdió el seguimiento de dos y tres pacientes de los grupos 1 y 2, respectivamente (<0,6%).

La edad media (SD) fue de 59,7 (15,3) años, el 71% varones y 74% caucásicos. La creatinina basal fue 1,1 (0,4) mg/dl y más del 88% tenían eGFR >45 ml/min/1,73 m². El DRA se atribuyó a isquemia en el 81%, nefrotóxicos en el 28%, sepsis en el 55%, y multifactorial en el 59%. El índice medio de comorbilidad de Charlson fue de 4,3 (2,9), el APACHE II 26,4 (7,3) y el SOFA 14,5 (3,7), un 81% requirió ventilación mecánica, un 63% cumplió criterios de sepsis y un 78% presentó oliguria. Hasta el 65% recibió, como permitía el protocolo, una sesión de TRS en las 24 horas previas a la aleatorización.

El grupo de tratamiento intensivo recibió una media de 5,4 sesiones (IC 95% 5,3 a 5,6) de HDI o de HDPBE por semana con un intervalo de tiempo entre tratamientos de 1,1 días (IC 1,1 a 1,2) frente a 3,0 sesiones por semana (IC 95% 2,9 a 3,1) en aquellos asignados a tratamiento no intensivo. El Kt/V medio de urea por sesión fue de 1,32 (0,36). En los pacientes en terapias continuas, se alcanzó una dosis de HDVVC de 35,8 ml/kg*h (6,4) en el grupo de terapia intensiva y de 22,0 ml/kg*h (6,1) en aquellos adscritos a terapia no intensiva.

Variable principal	Tratamiento intensivo (n = 563)	Tratamiento no intensivo (n = 561)
Mortalidad a 60 días (%)	302/563 (53,6%)	289/561 (51,5%)
RR (IC 95%)	1,04 (0,93 a 1,16)	
RAR (%) (IC 95%)	-2,1% (-8,0% a 3,7%)	
RRR (%) (IC 95%)	-4% (-16% a 7%)	
NNT (IC 95%)	NNT 48 (NNTB 27 a ∞ a NNT 13)*	

No hubo diferencias significativas en la variable principal en el análisis prefijado de subgrupos (presencia o ausencia de oliguria, sepsis, puntuación SOFA CV y sexo).

* Ver nota metodológica: intervalo de confianza del número necesario para tratar (F. García López). Nefrología 2006;26(5):33. http://www.senefrobe.org/notas_metodologicas_publico.asp, 16 de noviembre de 2006.

Variables secundarias	Grupo I (n = 563)	Grupo II (n = 561)
Mortalidad hospitalaria (%)	288/563 (51,2)	269/561 (48,0)
RR (IC 95%)	1,07 (0,95 a 1,20)	
Alta domiciliaria y ausencia de TRS en día + 60 (%)	88/560 (15,7)	92/561 (16,4)
RR (IC 95%)	0,96 (0,73 a 1,25)	
Recuperación completa de función renal en día +28 (%)	85/553 (15,4)	102/555 (16,4)
RR (IC 95%)	0,84 (0,64 a 1,09)	
Recuperación parcial de función renal en día +28 (%)	49/553 (8,9)	50/555 (9,0)
RR (IC 95%)	0,98 (0,66 a 1,45)	

Tampoco se observaron diferencias significativas en la duración del TRS, estancia en UCI y en el hospital ni en el número de días (7,9 [0,2], p >0,7) sin fallo de otro sistema orgánico (SOFA no renal ≥2).

Efectos secundarios	Grupo I (n = 563)	Grupo II (n = 561)
Hipotensión con suspensión de al menos una sesión de TRS (%)	55/563 (9,8)	49/561 (8,7)
RR (IC 95%)	1,12 (0,76 a 1,64)	
Hipotensión que precisa soporte con amins vasopresoras (%)	81/563 (14,4)	56/561 (10,0)
RR (IC 95%)	1,44 (1,05 a 1,98)	
Hipotensión asociada al TRS que requirió otra intervención (%)	212/563 (37,7)	168/561 (29,9)
RR (IC 95%)	1,26 (1,07 a 1,48)	
Hipofosforemia (%)	99/563 (17,6)	61/561 (10,9)
RR (IC 95%)	1,62 (1,20 a 2,18)	
Hipokaliemia (%)	42/563 (7,5)	25/561 (4,5)
RR (IC 95%)	1,67 (1,03 a 2,73)	

No se observaron diferencias significativas entre los grupos en efectos adversos graves, complicaciones relacionadas con el catéter ni otras complicaciones asociadas al TRS.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El TRS intensivo comparado con un TRS no intensivo no reduce la mortalidad ni aumenta la recuperación parcial o completa de función renal, ni altera la tasa de fallo no renal en pacientes críticos con necrosis tubular aguda.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Ensayo controlado aleatorizado, metodológicamente impecable en su diseño, realización y análisis, que no confirma el beneficio de una terapia intensiva de diálisis a dosis altas comparado con un TRS convencional en la mortalidad ni recuperación de función renal en pacientes críticos con fracaso renal agudo por necrosis tubular. Sin embargo, esto no significa que la dosis de diálisis no tenga importancia en el tratamiento del FRA en UCI, ya que las dosis alcanzadas en el grupo de tratamiento no intensivo fueron un Kt/V medio de urea por sesión de 1,32 en las terapias intermitentes y una dosis media (SD) de HDVVC de 22,0 ml/kg*h (6,1) en predilución en las terapias continuas, valores más elevados que los que se alcanzan con frecuencia en la práctica clínica habitual. Otra de las importantes conclusiones de este estudio es que se pueden alcanzar dosis altas de diálisis tanto con técnicas continuas como con intermitentes, y que la elección de la técnica debe realizarse por criterios de estabilidad hemodinámica.

Varios estudios previos publicados han obtenido resultados divergentes: algunos¹⁻³ muestran un claro beneficio del aumento de la dosis de diálisis en la mortalidad y otros, sin embargo, no lo confirman.^{4,5} Todos ellos son unicéntricos,¹⁻⁵ de menor tamaño, en poblaciones diferentes (por ejemplo, el porcentaje de pacientes con sepsis varía entre el 13 y 55%) y utilizan diferentes técnicas de TRS, desde transporte convectivo puro como la hemofiltración venovenosa continua hasta la reposición post o predilución (que reduce el aclaramiento efectivo entre un 8 y un 12%), y con diferentes dosis de diálisis. También es importante destacar que no existe uniformidad en los criterios ni en el momento de iniciar el TRS, lo que sin duda puede tener influencia en el desenlace evaluado.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Schiffl H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002;346:305-10.
3. Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006;70:1312-7.
4. Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, 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;30:2205-11.
5. Tolwani AJ, Campbell RC, Stofan BS, et al. Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1233-8.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidente con la de los autores.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Fracaso renal agudo.

Tema: Tratamiento renal sustitutivo.

Palabras clave: Fracaso renal agudo. Hemodiálisis intermitente. Hemodiálisis prolongada de baja eficiencia. Hemodiafiltración venovenosa continua. Dosis de diálisis. Mortalidad. Recuperación de función renal. Complicaciones.

NIVEL DE EVIDENCIA: 1b.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A.

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