

¿Mejora la intensidad de diálisis la supervivencia en pacientes críticos con fracaso renal agudo?

Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, et al., RENAL Replacement Therapy Study Investigators. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;361(17):1627-38.

Análisis crítico: **Vicente Barrio Lucía**

Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Madrid

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, de dos grupos paralelos realizado desde diciembre de 2005 hasta noviembre de 2008 con un seguimiento a 90 días.

■ Ética y registro

Protocolo aprobado por los Comités de Ética e Investigación Humana de la Universidad de Sydney y de todos los centros participantes. Se obtuvo *a priori* o de forma diferida un consentimiento informado del paciente o representante. Registrado en clinicaltrials.gov NCT00221013.

■ Asignación

- No se describe el método de aleatorización en la publicación.

■ Enmascaramiento

- Estudio no enmascarado para los investigadores, participantes ni para el análisis.

■ Ámbito

- El estudio incluyó a 35 unidades de cuidados intensivos (UCI) de hospitales de Australia y Nueva Zelanda.

■ Pacientes

- Pacientes adultos (más de 18 años) ingresados en la UCI con fracaso renal agudo (FRA) que fueran a precisar tratamiento renal sustitutivo (TRS) a juicio del médico responsable y que cumplieran al menos uno de los siguientes criterios: oliguria (diuresis inferior a 100 ml en las últimas 6 horas sin respuesta a medidas de reposición hidroelectrolítica), potasio sérico superior a 6,5 mmol/l, acidosis grave (pH inferior a 7,20), urea superior a 150 mg/dl, creatinina igual o superior a 3,4 mg/dl, o la presencia clínicamente significativa de edema en algún órgano (p. ej., edema pulmonar). Se excluyeron los pacientes con enfermedad renal crónica en programa de diálisis, los que hubieran recibido cualquier tipo de TRS durante el mismo ingreso hospitalario, los pacientes con un peso inferior a 60 o superior a 100 kg y

aquellos en quienes la supervivencia esperada fuera menor de 24 horas.

■ Intervenciones

- En ambos grupos de tratamiento se utilizó hemodiafiltración venovenosa continua (HDFVVC) con reposición post-dilución en proporción 1:1 entre el líquido de diálisis y el de reposición. El flujo del efluente se prescribió en función del peso del paciente en el momento de la aleatorización y fue de 40 ml/kg/h en el grupo de tratamiento intensivo de diálisis (grupo I) frente a 25 ml/kg/h en el grupo control (grupo II). Se mantuvo un flujo de sangre superior a 150 ml/min y la ultrafiltración programada se obtuvo disminuyendo en la misma proporción el líquido de diálisis y el de reposición. Se utilizaron filtros con membrana AN69 (Gambro) y líquido HemoSol BO (Gambro) para diálisis y reposición. Gambro no participó en el diseño, desarrollo, análisis ni difusión del estudio.

■ Variables de resultado

Principal: mortalidad por cualquier causa en los 90 días tras aleatorización.

Secundarias: mortalidad a 28 días, mortalidad en la UCI y en el hospital, finalización del TRS, duración del TRS y de la ventilación mecánica, estancia en la UCI y en el hospital, dependencia de diálisis en el día 90, y nuevos fallos de órganos.

■ Tamaño de la muestra

- Estimado en 1.500 pacientes para detectar disminución absoluta de mortalidad a 90 días del 8,5%, suponiendo una mortalidad basal del 60%, con una potencia estadística del 90% y un error de tipo 1 (alfa) bilateral de 0,05, corregido al 0,048% por tener planificados dos análisis intermedios de seguridad y eficacia.

■ Estadística

Análisis por intención de tratar, sin reemplazar datos perdidos, aunque se excluyeron del análisis aquellos pacientes perdidos en el seguimien-

to o que denegaron el consentimiento diferido (26, el 3,5% en grupo I y 18, el 2,4% en grupo II). Las proporciones se compararon con la prueba de la ji cuadrado y las variables continuas con la prueba de la t de Student. Las *odds ratios* se ajustaron por el método de Mantel-Haenszel y se estimaron sus intervalos de confianza del 95%. El análisis de mortalidad se realizó con la prueba de los rangos logarítmicos y los resultados se presentan como curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Se realizaron análisis predefinidos de subgrupos por la presencia de sepsis, SOFA cardiovascular igual o

superior a tres, y filtrado glomerular estimado (FGe) inferior a 60 ml/min en los 6 meses previos a la inclusión.

■ Promoción y conflicto de intereses

Estudio financiado con dos becas de los Institutos Nacionales de Salud e Investigación Médica de Australia y Nueva Zelanda. Cuatro de los miembros del comité de publicación del estudio reconocen haber recibido honorarios como consultores o becas de investigación de varias compañías farmacéuticas.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

ANÁLISIS BASAL DE LOS GRUPOS

Se incluyeron en el estudio 1.508 pacientes, 747 en el grupo de tratamiento intensivo y 761 en el grupo de tratamiento no intensivo. Se perdió el seguimiento de un paciente y se retiró el consentimiento diferido en 43 pacientes (2,9%), que no fueron incluidos en el análisis. Las características basales fueron similares entre los grupos con una edad media (DE) de 64,5 (14,9) años, el 65% hombres, creatinina basal 3,8 (2) mg/dl y un 60% con FGe previo inferior a 60 ml/min/1,73 m². El APACHE III fue 102,4 (25,6), el 74% de los pacientes precisaron ventilación mecánica, el 83% soporte con fármacos vasoactivos, el 50% cumplieron criterios de sepsis grave y el 60% presentaron oliguria.

El grupo de tratamiento intensivo recibió tratamiento con HDFVVC durante una media de 6,3 (8,7) frente a 5,9 días (7,7) en aquellos casos asignados a tratamiento no intensivo. Los flujos del efluente fueron de 33,4 ml/kg/h (12,8) frente a 22 (17,8) ($p < 0,001$), y la dosis alcanzada fue de 0,84 (0,27) frente a 0,88 (0,34) de la prevista, en el grupos de alta y baja intensidad de diálisis, respectivamente. Las cifras medias de urea y creatinina fueron menores, 76 y 1,9 frente a 95 y 2,3 mg/dl, respectivamente, en el grupo I frente al grupo II. No hubo diferencias en las tasas de ultrafiltración (110 ml/h), balance negativo, ni duración o tipo de anticoagulación utilizada. Tampoco hubo diferencias entre los grupos en la aplicación de la limitación del esfuerzo terapéutico.

Variable principal	Grupo I (n = 747)	Grupo II (n = 761)
Mortalidad a 90 días (%)	322/747 (43,1%)	332/761 (43,6%)
RR (IC 95%)	0,99 (0,88 a 1,11)	
RAR (%) (IC 95%)	1 (-11 a 12)	
RRR (%) (IC 95%)	-0,5 (-4,5 a 5,5)	
NNT (IC 95%)	NNTB 192 (NNTH 23 a ∞ a NNTB 19) ^a	

No hubo diferencias significativas en la variable principal en el análisis prefijado de subgrupos (sepsis, score SOFA CV ≥ 3 , FGe < 60 ml/min/1,73 m², y fallo de otros sistemas además del riñón).

^aNNTB: número necesario para tratar para obtener un beneficio; NNTH: número necesario para tratar para ocasionar un daño; Ver nota metodológica: García López F. «Intervalo de confianza del número necesario para tratar». Nefrología 2006;26(Supl 5):33. http://www.senefrobe.org/notas_metodologicas_publico.asp, 16 de noviembre de 2006.

Variables secundarias	Grupo I	Grupo II
Mortalidad a 28 días (%)	278/747 (37,2)	274/561 (36,0)
RR (IC 95%)	1,03 (0,91 a 1,18)	
Mortalidad en UCI (%)	251/747 (33,6)	254/761 (33,4)
RR (IC 95%)	1,01 (0,87 a 1,16)	
Mortalidad en planta (%)	68/747 (9,1)	76/761 (10,0)
RR (IC 95%)	0,91 (0,66 a 1,26)	
Dependencia de TRS en día + 28 (%)	64/443 (14,4)	57/469 (12,2)
RR (IC 95%)	1,19 (0,85 a 1,66)	
Dependencia de TRS en día + 90 (%)	27/399 (6,8)	18/411 (4,4)
RR (IC 95%)	1,55 (0,86 a 2,78)	

Tampoco se observaron diferencias significativas entre los grupos I y II en el número de días de TRS, estancia en UCI y en el hospital, duración de ventilación mecánica, ni en el número de fallo de otros sistemas orgánicos.

Efectos secundarios	Grupo I	Grupo II
Efectos adversos graves en relación con TRS (%)	4/722 (0,6)	5/743 (0,7)
RR (IC 95%)	0,82 (0,24 a 2,83)	
Desequilibrio atribuido a TRS (%)	3/722 (0,4)	0/743 (0,0)
RR (IC 95%)	–	
Arritmia que precisa tratamiento (%)	240/722 (33,2)	267/741(36,0)
RR (IC 95%)	0,92 (0,80 a 1,06)	
Hipofosforemia (%)	461/708 (65,1)	396/733 (54,0)
RR (IC 95%)	1,21 (1,11 a 1,31)	
Hipopotasemia (%)	168/718 (23,4)	180/737 (24,4)
RR (IC 95%)	0,96 (0,80 a 1,15)	

No se observaron diferencias significativas entre los grupos en efectos adversos graves, sin embargo hubo 3 casos de desequilibrio atribuido al TRS en el grupo de tratamiento intensivo y también una mayor incidencia de hipofosforemia en este grupo ($p < 0,001$).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El aumento de intensidad de diálisis en HDFVVC hasta un efluente de 40 ml/kg/min, en comparación con un TRS no intensivo de 25 ml/kg/min, no reduce la mortalidad ni el grado de dependencia de diálisis en pacientes críticos con FRA.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Ensayo clínico controlado sin problemas metodológicos en su diseño (a pesar de la ausencia de enmascaramiento), ejecución y análisis, que no demuestra que el aumento de la dosis de diálisis produzca beneficio en la mortalidad ni en la recu-

peración de función renal en pacientes críticos con FRA por necrosis tubular. Aunque esto no significa que la dosis de diálisis no tenga importancia en el tratamiento del FRA en UCI, ya que la dosis media alcanzada (DE) de HDVVC en el grupo de tratamiento estándar fue de 22,0 ml/kg/h (17,8) post-dilución, valores más elevados que los que se alcanzan con frecuencia en la práctica clínica habitual. Estos resultados concuerdan con los de otro ensayo clínico de gran tamaño, el *Acute Renal Failure Trial Network Study*¹, publicado en 2008, que tampoco demostró que el tratamiento intensivo de diálisis mejorara la mortalidad. Otros estudios previos publicados, todos ellos unicéntricos²⁻⁵, de menor tamaño, en poblaciones diferentes y utilizando diferentes técnicas de TRS, desde transporte convectivo puro como HFVVC, o reposición pre-dilución (que reduce el aclaramiento efectivo entre un 8 y un 12%), y diferentes dosis de diálisis alcanzadas, obtuvieron resultados divergentes. Algunos estudios^{2,3} han demostrado un claro beneficio del aumento de la dosis de diálisis en la mortalidad y otros, sin embargo, no lo confirmaron^{4,5}. 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.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008;359:7-20.
2. 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.
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

Las conclusiones de los revisores coinciden con las de los autores.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Nefrología clínica.

Subtema: Fracaso renal agudo.

Tipo de artículo: Tratamiento.

Palabras clave: Fracaso renal agudo. Hemodiafiltración venovenosa continua. Dosis de diálisis. Mortalidad. Recuperación de función renal. Complicaciones.

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte.

Sistema GRADE (www.gradeworkinggroup.org)