

## ¿Disminuye la hemodiafiltración en línea la mortalidad global y cardiovascular?

Grooteman MPC, van den Dorpel MA, Bots ML, et al., for the CONTRAST Investigators. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1087-96.

Análisis crítico: **Silvia Caldés-Ruisánchez, Vicente Barrio-Lucía**

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

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2012.Jun.11605

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico secuencial multicéntrico, simple ciego, realizado entre junio de 2004 y diciembre de 2010. Mediana de seguimiento de 2,9 años (rango intercuartil 0,4 a 6,6 años). Registrado en clinicaltrials.gov NCT00205556.

### ■ Asignación

- Aleatorizada de forma centralizada en proporción 1:1 y estratificada por centro participante por bloques permutados.

### ■ Enmascaramiento

- Simple ciego para evaluador (el comité de adjudicación de eventos desconocía el tratamiento asignado).

### ■ Ámbito

- 714 pacientes reclutados en 29 centros de hemodiálisis (26 en Holanda, 2 en Canadá y 1 en Noruega).

### ■ Pacientes

- Adultos (> 18 años) con enfermedad renal crónica en tratamiento con hemodiálisis (HD) intermitente desde hacía al menos 2 meses.

**Criterios de inclusión:** tratamiento con hemodiálisis de bajo flujo 2 o 3 veces por semana.

**Criterios de exclusión:** tratamiento con hemodiafiltración (HDF) o HD de alto flujo en los 6 meses previos, esperanza de vida inferior a 3 meses por patología no renal, participación en otro ensayo clínico que evaluara eventos cardiovasculares o problemas severos de adherencia con respecto a la frecuencia y/o duración de las sesiones de diálisis.

### ■ Intervenciones

HDF en línea posdilución con un volumen de convección de 6 l/h que corresponde a una fracción de filtración entre el 25 y el 33% de flujo sanguíneo extracorpóreo entre 300 y 400 ml/min. Se utilizaron dializadores sintéticos de alto flujo con coeficiente de ultrafiltración (KUF) > 20 ml/mmHg/h. Cuando

de forma temporal no se pudo realizar HDF por razones técnicas, los pacientes fueron tratados con membranas de alto flujo. HD con dializadores sintéticos de bajo flujo con KUF < 20 ml/mmHg/h. Ambas técnicas se realizaron con agua ultrapura, definida por < 0,1 unidades formadores de colonias (ufc) por mililitro y < 0,03 unidades de endotoxinas por mililitro, condición que se cumplió en el 99% de las muestras analizadas. El cuidado habitual de los pacientes se realizó de acuerdo con las recomendaciones de las guías clínicas.

### ■ Evaluaciones

En la visita basal se recogió información sobre variables demográficas, antecedentes de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, medicación, tipo de acceso vascular y tiempo en diálisis. En cada visita cuatrimestral se recogió información sobre eventos clínicos, tratamiento dialítico, medicación y resultados de laboratorio. Para la HDF se recogió el volumen de infusión, calculado como la media de las 3 sesiones de HDF previas a la visita cuatrimestral. La adecuación de diálisis se expresa como  $spKt/V_{urea}$ , calculado con la fórmula de segunda generación de Daugirdas.

### ■ Variables de resultado

**Variable principal:** mortalidad por cualquier causa.

**Variables secundarias:** variable combinada de eventos cardiovasculares fatales y no fatales, definidos como mortalidad de causa cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, revascularización coronaria o carotídea, revascularización de miembros inferiores o amputación. Hospitalizaciones, duración de hospitalización y diagnóstico principal, incluyendo infecciones.

### ■ Tamaño muestral



Aunque para un diseño secuencial no se puede ofrecer un número exacto para el tamaño muestral, este se estimó en 772 pacientes seguidos durante 3 años para una reducción de mortalidad del 20% en el grupo de HDF con una mortalidad estimada

en el grupo control (HD) del 44% a 3 años y un número total de 250 eventos para alcanzar una potencia del 80% con un error bilateral de tipo I del 5%.

#### ■ Estadística

Análisis por intención de tratar con datos censurados en fecha de muerte, fecha de última visita o de cierre del estudio (31 de diciembre de 2010). La variable principal se analizó por análisis secuencial con ajuste para test repetidos por medio del programa PEST v4.4. Los efectos del tratamiento sobre las variables secundarias se analizaron con modelos de riesgos proporcionales instantáneos de Cox y con modelos lineares mixtos. Asimismo, se exploró si el efecto del tratamiento dependía del volumen medio de convección administrado durante el ensayo. Para este análisis, los volúmenes de convección alcanzados se estratificaron en terciles y se realizó un análisis de riesgos proporcionales de Cox utilizando como categoría de referencia el grupo de hemodiálisis de bajo flujo (sin convección), ajustado por va-

riables relacionadas con el volumen de convección (edad, sexo, albúmina, hematocrito) y por potenciales determinantes de mortalidad, así como estratificado por centros. Los análisis se realizaron con el programa SPSS v17, y valores de p bilaterales < 0,05 se consideraron estadísticamente significativas.

#### ■ Ética y promoción

Estudio realizado de acuerdo con la declaración de Helsinki y las normas de buena práctica clínica, aprobado por los Comités de Ética e Investigación Clínica de los centros participantes. Se obtuvo consentimiento informado por escrito de todos los participantes antes de su inclusión. Estudio diseñado, realizado y analizado por investigadores independientes de los organismos financiadores. Promoción con becas de Dutch Kidney Foundation, Fresenius Medical Care, Holanda, y Gambro Lundia AB, Suecia. Varios de los autores reconocen haber recibido becas de investigación y honorarios como conferenciantes de varios laboratorios farmacéuticos.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Características basales de los grupos

Entre junio de 2004 y diciembre de 2009, 714 pacientes fueron aleatorizados a recibir HDF (n = 358) o a continuar con HD de bajo flujo (n = 356). No hubo pérdidas de seguimiento y un número similar de pacientes en cada grupo (33%) abandonaron de forma prematura el ensayo por trasplante renal, transferencia a diálisis peritoneal, traslado a otro centro que no participaba en el ensayo o por otras razones no especificadas. No hubo diferencias en las características basales de los grupos (edad media: 64 años, 62% varones, 24% con diabetes mellitus tipo 2), acceso vascular, tiempo en diálisis (mediana: 1,8 años),  $KtV_{urea}$  (1,4), presión arterial, datos de laboratorio o medicación.

### Características del tratamiento y adherencia

Durante el seguimiento, la adecuación de diálisis, expresada como  $KtV_{urea}$ , aumentó en el grupo de HDF de 1,41 a 1,63, diferencia con HD 0,18,  $p < 0,001$ , y el tiempo subió de 227 a 229 minutos en el grupo de HDF y permaneció estable en el de HD ( $p = 0,03$  para la diferencia). Los niveles de beta-2-microglobulina descendieron en el grupo de HDF de 30,7 a 26,4 mg/l y aumentaron en el de HD de 32,3 a 35,4 mg/l (diferencia entre grupos, 8,9 mg/l,  $p < 0,001$ ). En los pacientes asignados a HDF, el 91% de los tratamientos se cumplieron y el resto correspondió a HD de alto flujo. El volumen medio de convección, que incluye la pérdida de peso intradiálisis, fue de 20,7 l/sesión.

### Variable principal

Después de una mediana de seguimiento de 2,9 años (rango IQ: 0,4 a 6,6 años), los resultados acumulados alcanzaron el criterio preespecificado por el plan de análisis secuencial para la finalización del ensayo. La incidencia de mortalidad por cualquier causa no se modificó por el tratamiento asignado, 121 por 1000 personas/año en HDF frente a 127 por 1000 personas/año en HD de bajo flujo (tabla 1).

### Variables secundarias

La incidencia global de eventos cardiovasculares fatales o no fatales fue similar en ambos grupos. Tampoco se encontraron diferencias en las tasas de eventos cardiovasculares individuales (tabla 1). Se realizaron análisis exploratorios para la mortalidad global y la variable combinada de eventos cardiovasculares fatales y no fatales para varios subgrupos definidos por edad,

sexo, diabetes mellitus, albúmina < 40 g/l, función renal residual, acceso vascular y tiempo en diálisis > 2 años, sin encontrar diferencias significativas ( $p > 0,10$ ) en las razones de riesgos de los términos de interacción.

**Tabla 1. Variables de resultado principal y secundarias**

	HDF en línea (n = 358) N eventos (personas/año de seguimiento)	HD bajo flujo (n = 356) N eventos (personas/año de seguimiento)	HR (IC 95%)
Mortalidad	131 (1085)	138 (1085)	0,95 (0,75 a 1,20)
Eventos CV fatales y no fatales	116 (916)	112 (964)	0,87 (0,83 a 1,39)
Mortalidad CV	37 (1085)	46 (1085)	0,80 (0,52 a 1,24)
Primer evento CV no fatal	94 (915)	87 (964)	1,12 (0,83 a 1,49)
Evento coronario fatal y no fatal	38 (1000)	47 (1022)	0,81 (0,52 a 1,23)
ACVA fatal y no fatal	19 (1066)	16 (1062)	1,17 (0,60 a 2,27)
Amputación	21 (1058)	16 (1068)	1,31 (0,68 a 2,51)
Muerte súbita	21 (1085)	21 (1085)	1,00 (0,55 a 1,83)
Intervención Q vascular	59 (978)	49 (1010)	1,23 (0,84 a 1,79)
Hospitalización por infección	130 (800)	110 (798)	1,21 (0,94 a 1,56)

ACVA: accidente cerebrovascular agudo; CV: cardiovascular; HD: hemodiálisis; HDF: hemodiafiltración; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza.

### Volumen de convección y mortalidad

La variación en los volúmenes de convección alcanzados entre los participantes permitió realizar análisis exploratorios *post-hoc* ajustados de forma exhaustiva con los factores relacionados con el volumen de convección alcanzado en las sesiones, con parámetros relacionados con la mortalidad y con diferencias entre centros. Para la mortalidad por cualquier causa, se observó una tendencia inversa significativa ( $p = 0,003$ ) que persistía tras ajuste por potenciales variables de confusión (tabla 2). Los pacientes que alcanzaron el mayor volumen de convección (tercer tercil > 21,95 l por sesión) tuvieron una mortalidad considerablemente menor que aquellos aleatorizados a HD de bajo flujo (*hazard ratio* [HR] 0,62; intervalo de confianza [IC] 95% 0,41 a 0,83). Se observó una tendencia similar para los eventos cardiovasculares (HR 0,72; IC 95% 0,44 a 1,19), aunque sin alcanzar significación estadística.

**Tabla 2. Volumen de convección, mortalidad y eventos cardiovasculares fatales y no fatales**

	HD bajo flujo	Terciles de volumen de convección alcanzados en HDF <i>on line</i>			p para tendencia
		< 18,17 l	18,18 a 21,95 l	> 21,95 l	
<b>Mortalidad</b>					
Cruda	1	0,95 (0,66 a 1,38)	0,83 (0,57 a 1,22)	0,62 (0,41 a 0,93)	0,010
Ajustada <sup>a</sup>	1	0,79 (0,53 a 1,14)	0,77 (0,51 a 1,14)	0,65 (0,42 a 0,99)	0,012
Ajustada <sup>b</sup>	1	0,80 (0,52 a 1,24)	0,84 (0,54 a 1,29)	0,61 (0,38 a 0,98)	0,015
<b>Eventos CV fatales y no fatales</b>					
Crudo	1	1,37 (0,94 a 1,98)	1,06 (0,72 a 1,56)	0,76 (0,50 a 1,16)	0,473
Ajustado <sup>a</sup>	1	1,41 (0,92 a 2,11)	0,93 (0,62 a 1,40)	0,77 (0,48 a 1,21)	0,369
Ajustado <sup>b</sup>	1	1,35 (0,86 a 2,11)	1,04 (0,66 a 1,62)	0,72 (0,44 a 1,19)	0,475

CV: cardiovascular; HD: hemodiálisis; HDF: hemodiafiltración.

<sup>a</sup> Ajustado por determinantes de mortalidad (edad, sexo, enfermedad CV previa, diabetes mellitus, trasplante previo, spKt/V, creatinina basal, filtrado glomerular estimado basal, albúmina basal, hematocrito basal y tratamiento basal con alfa y betabloqueantes, antagonistas de canales de calcio e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina). <sup>b</sup> Ajustado por las variables previas y por diferencias entre centros.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Este ensayo clínico demuestra que el tratamiento con HDF en línea no reduce la mortalidad ni los eventos cardiovasculares fatales o no fatales comparado con el tratamiento con hemodiálisis de bajo flujo en la población general de diálisis ni en subgrupos definidos por diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular previa, bajo nivel de albúmina, largo tiempo en diálisis o ausencia de función renal residual. Análisis exploratorios sugieren que altos volúmenes de convección confieren ventaja en la supervivencia, aunque estos resultados necesitan ser confirmados en otros ensayos o mediante metanálisis de los datos de pacientes individuales de otros ensayos con el mismo objetivo.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El desarrollo de técnicas convectivas como la HDF en línea favorece la eliminación de toxinas urémicas de mediano peso molecular, cuyo acúmulo implica una mayor morbimortalidad de los pacientes.

El presente ensayo clínico concluye que la HDF en línea no aumenta la supervivencia ni reduce los eventos cardiovasculares fatales y no fatales en comparación con la HD de bajo flujo.

Como limitaciones del estudio, encontramos que el tiempo de seguimiento de 3 años para analizar la supervivencia podría ser justo y que el volumen convectivo alcanzado por sesión fue menor al objetivo inicial de 24 litros. Un análisis *post-hoc* estratificado por volumen de convección conseguido parece apoyar esta última alternativa, aunque no alcanza significación estadística para la mortalidad cardiovascular.

El impacto de la HDF sobre la supervivencia constituye un tópico aún sin resolver. Este ensayo representa el primero de gran tamaño muestral aleatorizado que compara ambas técnicas. Sus resultados concuerdan con los de otro ensayo clínico también de gran tamaño, Turkish HDF study, en el que la comparación se realizó entre HDF en línea y HD de alto flujo<sup>1</sup>. No obstante, en ambos estudios, a pesar de no evidenciar mayor supervivencia en los pacientes en HDF, se observa una menor mortalidad en el grupo de pacientes que alcanzan un alto volumen convectivo, concordando estos datos a su vez con lo que ya sugería el estudio observacional europeo Dialysis Outcomes and Practices Pattern Study (DOPPS)<sup>2</sup>. En la actualidad se están llevando a cabo nuevos estudios, tal como ESHOL study (multicéntrico, abierto y aleatorizado), que contribuirán a determinar la superioridad o no de las técnicas convectivas en términos de supervivencia<sup>3</sup>.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidentes con las de los autores.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Subespecialidad:** Hemodiálisis.

**Tema:** Hemodiafiltración en línea.

**Tipo de artículo:** Tratamiento.

**Palabras clave:** Hemodiafiltración en línea. Hemodiálisis de bajo flujo. Mortalidad. Mortalidad cardiovascular. Volumen de convección. Ensayo clínico controlado.

**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. Ok E, Asci G, Ok ES, et al. Comparison of post-dilution on-line hemodiafiltration and hemodialysis (Turkish HDF study). *NDT Plus* 2011; 4 (suppl 2): 4.s2.1.
2. Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, Desmeules S, Gillespie BW, Depner T, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int* 2006;69:2087-93.
3. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Foraster A, et al.; Online Hemodiafiltration Study Group from the Catalan Society of Nephrology. Design and patient characteristics of ESHOL study, a Catalan prospective randomized study. *J Nephrol* 2011;24(2):196-202.