



Editorial

¿Cuándo iniciar diálisis en la insuficiencia renal aguda en pacientes críticos?

Acute kidney injury, when to dialyze critically ill patients?

Eva Rodríguez García^{a,b,*} y Julio Pascual Santos^{a,b}

^a Servicio de Nefrología, Hospital del Mar, Barcelona, España

^b Institut Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona, España

Después de años sin ensayos clínicos aleatorizados y controlados en el ámbito de la insuficiencia renal aguda (IRA) en pacientes críticos, se han publicado recientemente los resultados de 2 importantes ensayos clínicos, AKIKI¹ y ELAIN², que tratan de resolver las dudas acerca del mejor momento para iniciar la diálisis en pacientes graves con IRA.

A pesar de décadas de investigación, la incidencia de IRA continúa aumentando y la mortalidad se mantiene persistentemente elevada³⁻⁵. A principios de los años 2000, el principal objetivo de estudio fue la dosis de diálisis, basándose en la hipótesis de que a mayor dosis, se obtendrían mejores resultados renales y de supervivencia, en pacientes con IRA diálisis-dependiente. El estudio de Bouman et al.⁶ fue uno de los primeros en poner en duda esta hipótesis, y demostró que la dosis de diálisis no mejora la supervivencia de estos pacientes: esta hipótesis fue definitivamente rechazada tras la publicación de los resultados de los estudios ATN⁷ y RENAL⁸. Además, Bouman et al. no hallaron diferencias, en términos de supervivencia, con un inicio precoz de la terapia sustitutiva renal⁶.

Actualmente, la duda más relevante es el mejor momento para iniciar diálisis en este tipo de pacientes... ¿iniciar diálisis de manera temprana mejoraría los resultados renales y la supervivencia?

Las evidencias de las que disponíamos hasta este momento derivan de estudios observacionales⁸⁻¹¹. Dos metaanálisis^{12,13} señalan beneficio en supervivencia asociado al inicio precoz de diálisis. El beneficio se explicaría por un mejor control

de la fluidoterapia, las alteraciones hidroelectrolíticas y la eliminación de toxinas que facilitarían la prevención de complicaciones como la hemorragia digestiva y la encefalopatía¹⁴.

La mayor limitación de estos estudios observacionales es que no cuentan con grupo control: todos los pacientes reciben terapia renal sustitutiva. Por otro lado, la posibilidad de que, al indicar inicio de tratamiento tardío, se esté facilitando la recuperación espontánea renal no ha sido estudiada.

Los resultados de ambos estudios, como detallaremos a continuación, son contradictorios y no acaban de proporcionar una respuesta clara. En el estudio *Artificial kidney initiation in kidney injury* (AKIKI), el inicio precoz de diálisis en pacientes sépticos no aportó ningún beneficio sobre el inicio tardío, y en el estudio *Early versus delayed initiation of renal replacement therapy in AKI* (ELAIN), en pacientes quirúrgicos con IRA menos grave, el inicio muy precoz de una técnica sustitutiva renal podría ser beneficiosa.

Estudio Artificial kidney initiation in kidney injury

El primer estudio que intenta contestar esta pregunta es el estudio francés AKIKI, multicéntrico, aleatorizado, abierto, en el que se compara el inicio precoz versus tardío del tratamiento con diálisis en pacientes graves con IRA. El objetivo primario era la supervivencia de los pacientes a los 60 días. Los pacientes se aleatorizaron 1:1 en el momento del diagnóstico de IRA estadio 3 KDIGO, al grupo de inicio de tratamiento

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: erodriguezg@parcdesalutmar.cat (E. Rodríguez García).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.12.002>

© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

precoz (tan pronto como fue posible) o tardío (cuando el paciente alcanzó uno de los criterios considerados como indicadores de diálisis urgente que se habían utilizado antes de la aleatorización como criterios de exclusión del estudio).

Los criterios de exclusión fueron: oliguria durante más de 72 h, BUN elevado, hipercaliemia, acidosis importante, edema agudo de pulmón por sobrecarga de volumen que produzca hipoxemia con requerimientos de flujo de oxígeno a pesar de tratamiento diurético.

La elección de la técnica de hemodiálisis (continua o intermitente) y la duración e intervalo entre sesiones fue prerrogativa de cada centro. Se trataba de pacientes adultos ingresados en Unidad de Cuidados Intensivos, con el diagnóstico de IRA secundaria a necrosis tubular aguda isquémica o por nefrotoxicidad en estadio 3 KDIGO. Todos los pacientes estaban intubados o bien en tratamiento con fármacos vaso-pressores.

Un total de 620 pacientes fueron aleatorizados, 312 al grupo precoz y 308 al grupo tardío. El 80% de los pacientes en la cohorte global tenían diagnóstico de sepsis y el 63% fueron diagnosticados de IRA secundaria a nefrotoxicidad; el 80% estaban en tratamiento con fármacos vasoactivos y un porcentaje similar de pacientes requirieron soporte ventilatorio mediante intubación orotraqueal. En el grupo precoz, los pacientes iniciaron hemodiálisis con una media de 4,3 h tras el diagnóstico de IRA estadio KDIGO 3. De los pacientes del grupo tardío, solo el 50% recibieron diálisis, que iniciaron tras una media de 57 h después del diagnóstico y la aleatorización. El 50% de los pacientes siguieron tratamiento con técnicas intermitentes de hemodiálisis y en el 30% se utilizaron terapias continuas. Respecto al objetivo primario, la mortalidad fue del 50% a los 60 días tras la aleatorización, similar en ambos grupos. No se hallaron diferencias en las complicaciones potencialmente relacionadas con la técnica de diálisis, a excepción de las infecciones asociadas a catéter, que fueron más frecuentes en el grupo precoz, y la hipofosfatemia, más frecuente en el grupo tardío. Aunque las curvas de supervivencia fueron similares en ambos grupos, la recuperación de la función renal, definida como recuperación de la diuresis, fue más rápida en el grupo tardío. En este estudio, la estrategia de retrasar el inicio de diálisis en pacientes graves con IRA, la hizo innecesaria en el 50% de los pacientes.

Estudio Early versus delayed initiation of renal replacement therapy in AKI

El segundo estudio fue un ensayo clínico realizado en un centro alemán que comparó el inicio precoz versus tardío del tratamiento con diálisis en pacientes graves con IRA; el objetivo primario fue la supervivencia de los pacientes a los 90 días. Los criterios de inclusión fueron: edad 18-90 años, diagnóstico de IRA estadio 2 KDIGO, niveles plasmáticos de NGAL (lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos) >150 ng/ml y una de las siguientes condiciones: sepsis severa, necesidad de catecolaminas, edema pulmonar refractario a tratamiento diurético o progresión del score SOFA.

Los criterios de exclusión fueron la existencia de enfermedad renal crónica previa grados 4 o 5, o la IRA debida a otras causas diferentes a la necrosis tubular aguda (trombótica,

intersticial, glomerular u obstructiva). Los pacientes fueron aleatorizados al grupo de inicio precoz de hemodiálisis, en el cual se iniciaba tratamiento en las siguientes 8 h tras la aleatorización, o bien al grupo de inicio tardío, con inicio de diálisis en las 12 h tras la progresión a estadio 3 KDIGO o cuando aparecía uno de los criterios absolutos de inicio de diálisis (urea elevada, hipercaliemia, hipermagnesemia, diuresis <200 ml/12 h o anuria, o bien edema resistente a tratamiento diurético). Los pacientes fueron predominantemente quirúrgicos, el 47% con antecedentes de cirugía cardíaca y un alto porcentaje con ventilación mecánica y necesidad de fármacos vasoactivos. Todos recibieron tratamiento mediante técnicas continuas de diálisis utilizando el mismo protocolo para asegurar la uniformidad en el tratamiento.

Un total de 231 pacientes fueron aleatorizados, 112 pacientes al grupo precoz y 119 pacientes al grupo tardío; todos los del grupo precoz recibieron diálisis, por solo el 89% (n = 108) en el tardío. El tiempo medio desde cumplir todos los criterios de inclusión hasta el inicio de diálisis fue de 6 h en el grupo precoz y de 25,5 h en el grupo tardío. En el momento de la aleatorización, no existieron diferencias entre la función renal de ambos grupos. La mortalidad a los 90 días fue menor en el grupo precoz (44/112) que en el tardío (65/119), HR 0,66 (IC 0,045-0,97; p=0,03). El grupo de inicio temprano de diálisis mostró una mayor recuperación renal a los 90 días, reducción del tiempo con ventilación mecánica y disminución del tiempo de ingreso hospitalario, comparado con el grupo de inicio tardío.

Resultados contradictorios

A la hora de analizar los resultados contradictorios entre ambos estudios, resulta esencial estudiar detenidamente las diferencias entre ambos (tabla 1). Además de las diferencias obvias en el número de pacientes incluidos y en el número de centros participantes en cada estudio, existe una importante diferencia entre el tipo de pacientes de cada estudio: el estudio AKIKI incluye pacientes médicamente graves, predominantemente sépticos, aunque con menor incidencia de fallo multiorgánico (SOFA ~11) que en la cohorte ELAIN; esta última está constituida por pacientes quirúrgicos con mayor incidencia de fallo multiorgánico (SOFA ~16) y elevada gravedad medida por la escala APACHE (~30). Existen diferencias también respecto a la indicación de diálisis: en el estudio AKIKI se indica de manera «precoz», en estadio 3 KDIGO, mientras que en el ELAIN se indica de manera «muy precoz», en estadio 2 KDIGO. También existen sutiles diferencias entre los grupos de indicación tardía de ambos estudios, de tal manera que en el estudio ELAIN está formado por pacientes en estadio 3 KDIGO (85%) o pacientes con unas determinadas alteraciones metabólicas (15%), lo que hace que, en la práctica, el grupo de indicación tardía del estudio ELAIN sea prácticamente igual al de indicación precoz del estudio AKIKI. Por consiguiente, a los grupos de indicación de diálisis podríamos cambiarles la denominación como sigue: ELAIN «indicación muy precoz» versus «indicación precoz», mientras que en AKIKI «indicación precoz» versus «indicación convencional». Además no conseguimos explicar por qué un pequeño retraso en el inicio de la terapia, en el estudio ELAIN, puede dar como resultado una importante disminución tanto en la duración de la

Tabla 1 – Características fundamentales de los 2 ensayos clínicos analizados

		ELAIN	AKIKI
Diseño		RCT	RCT
Ambito		1 UCI, Alemania (quirúrgicos, 47% cirugía cardíaca)	31 UCIs, Francia (80% sépsis)
Población	Criterios inclusión	<ul style="list-style-type: none"> Estadio 2 KDIGO NGAL > 150ng/mL NA > 0,1μ/kg/min Hipervolemia resistente a diuréticos Progresión SOFA ≥ 2 	<ul style="list-style-type: none"> Estadio 3 KDIGO NA y/o ventilación mecánica
	Criterios exclusión	ERC (GFR _e < 30 ml/min)	ERC (GFR _e < 30 ml/min)
	Pacientes randomizados	231	620
Características basales	SOFA score (precoz vs tardío)	15,6 vs 16	10,9 vs 10,8
	Apache II (precoz vs tardío)	30,6 vs 32,7	NR
Intervención	TRR precoz	En las primeras 8 horas tras diagnóstico estadio 2 KDIGO	En las primeras 6 horas tras diagnóstico estadio 3 KDIGO
Control	TRR tardía	En las primeras 12 horas tras diagnóstico estadio 2 KDIGO ó urea > 100 mg/dl ó K > 6 mEq/mL ó hipervolemia resistente a diuréticos.	Si aparece: urea > 100 mg/dl ó K > 6 mEq/L ó ph < 7,15, edema agudo pulmonar, oliguria/anuria > 72 h
	% pacientes en grupo tardío que reciben TRR	91% (media de 25,5 h post-randomización)	51% (media 57 h post-randomización)
Método TRR		HDFCCV	Elección médico (51% en forma intermitente)
Objetivo primario	Mortalidad precoz vs tardío	90 días 39,3% vs 54,7% (p = 0,03)	60 días 48,5% vs 49,7% (p = 0,79)
Objetivos secundarios	Duración TRR (media días número sesiones día 28 (media)	9 vs 25 (p = 0,04)	NR
	TRR-final seguimiento	NR 13% vs 15% (p = 0,8)	Pacientes global 4 vs 4 (p = 0,15), vivos-día 60 3 vs 6 (p = 0,009) 13% vs 15% (p = 0,8)

TRR: tratamiento de reemplazo renal; RCT: ensayo clínico randomizado.

terapia como en el número de días de ingreso hospitalario. Existen también diferencias respecto a tipo y dosis de diálisis: en el estudio AKIKI los decidía cada médico, y las modalidades y dosificaciones exactas no aparecen detalladas en el texto publicado. En el estudio ELAIN, tanto la modalidad como la dosis estaban definidas: hemodiafiltración veno-venosa continua, 30 ml/kg/h con 100% predilución, pero, a diferencia del estudio AKIKI, en el estudio alemán no se especifican los criterios para mantener o retirar la terapia a los pacientes.

Respecto a la validez de los datos ofrecidos por ambos estudios, los autores del estudio AKIKI formulan la siguiente hipótesis: el tratamiento renal sustitutivo tardío puede conferir un beneficio absoluto en supervivencia de al menos el 15%, con un poder estadístico del 90% y un nivel de significación del 5%. Los autores del estudio ELAIN formulan la hipótesis prácticamente contraria: el tratamiento renal sustitutivo precoz puede conferir una supervivencia absoluta del 18% con un poder estadístico de 80% y el mismo nivel de significación.

En conclusión, en el estudio AKIKI, el inicio precoz de una técnica dialítica en pacientes sépticos, con IRA grave, no aportó ningún beneficio sobre el inicio tardío, más convencional. En el estudio ELAIN, de menor volumen, importancia y calidad, y realizado en pacientes quirúrgicos con IRA menos

grave, parece que el inicio muy precoz de una técnica sustitutiva renal puede ser beneficiosa.

Un metaanálisis de 9 ensayos clínicos aleatorizados en los que se comparó el inicio precoz de diálisis versus práctica estándar, en pacientes críticos ingresados en UCI con IRA, confirmó que no había diferencias en la mortalidad entre ambos grupos¹⁵. A pesar de los importantes esfuerzos realizados, la duda del mejor momento para iniciar tratamiento dialítico en el paciente con IRA persiste. La búsqueda con los términos «acute kidney injury» AND «renal replacement therapy» en ClinicalTrials.gov aporta un total de 208 proyectos centrados en múltiples aspectos como modalidad técnica, biomarcadores, etc.; solamente 2 se preguntan sobre el mejor momento para iniciar la diálisis en estos pacientes. Uno de ellos se realizó en Canadá a partir de un estudio piloto aleatorizado¹⁶ que ha dado claves para el diseño de un ensayo a gran escala que está en pleno desarrollo (NCT02568722). El otro, limitado a pacientes con shock séptico, es un ensayo multicéntrico francés que aún está en fase de inclusión de pacientes (NCT01682590)¹⁷. Una muestra amplia, una cierta uniformidad en los diagnósticos basales, con validación de los sistemas de clasificación^{18,19}, una aleatorización muy controlada y la aplicación de biomarcadores como variables subrogadas^{20,21} son requisitos esenciales para generar respuestas de alta calidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefreuve L, Pons B, AKIKI Study Group. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2016;375:122-33.
2. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, van Aken H, Wempe C, Pavenstädt H, et al. Effect of early vs. delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critical ill patients with acute kidney injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315:2190-9.
3. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: The multinational AKI-EPI Study. *Intens Care Med*. 2015;41:1411-1423.
4. Bonventre JV, Basile D, Liu KD, McKay D, Molitoris BA, Nath KA, et al. AKIO: A path forward. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:1606-1608.
5. Mehta RL, Cerdá J, Burdmann EA, Tonelli M, García-García G, Jha V, et al. International Society of Nephrology's Oby25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): A human rights case for nephrology. *Lancet*. 2015;385:2616-43.
6. Bouman C, Oudemans H, Tijssen JGP, Zandstra DF, Kesecioglu JAT. Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: A prospective, randomized trial. *Crit Care Med*. 2002;30:2205-11.
7. The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2008;359:7-20.
8. RENAL Replacement Therapy Study Investigators. Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;361:1627-38.
9. Chou YH, Huang TM, Wu VC, Wang CY, Shiao CC, Lai CF, et al. Impact of timing of renal replacement therapy initiation on outcome of septic acute kidney injury. *Crit Care*. 2011;15:R134.
10. Guerin C, Girard R, Selli JM, Perdrix JP, Ayzac L. Initial versus delayed acute renal failure in the intensive care unit: A multicenter prospective epidemiological study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:872-9.
11. Kleinknecht D, Jungers P, Chanard J, Barbanel C, Ganeval D. Uremic and non-uremic complications in acute renal failure: Evaluation of early and frequent dialysis on prognosis. *Kidney Int*. 1972;1:190-6.
12. Seabra VF, Balk EM, Liangos O, Sosa MA, Cederoglo M, Javer BL. Timing of renal replacement therapy initiation in acute renal failure: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2008;52:272-84.
13. Karvellas CJ, Farhat MR, Sajjad I, Mogensen SS, Leung AA, Wald R, et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critical ill patients with acute kidney injury. A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2011;15:R72.
14. Wald R, Bagshaw SM. The timing of renal replacement therapy initiation in acute kidney injury: Is earlier truly better? *Crit Care Med*. 2014;42:1933-4.
15. Pasin L, Boraso S, Tiberio I. Initiation of renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2016;375:1899-902, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1610500>
16. Wald R, Adhikari NK, Smith OM, Weir MA, Pope K, Cohen A, et al. Comparison of standard and accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury. *Kidney Int*. 2015;88:897-904.
17. Barbar SD, Binquet C, Monchi M, Bruyère R, Quenot JP. Impact on mortality of the timing of renal replacement therapy in patients with severe acute kidney injury in septic shock: The IDEAL-ICU Study (Initiation of Dialysis Early versus Delayed in the Intensive Care Unit): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15:270.
18. Candela-Toha AM, Recio-Vázquez M, Delgado-Montero A, del Rey JM, Muriel A, Liaño F, et al. The calculation of baseline serum creatinine overestimates the diagnosis of acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Nefrologia*. 2012;32:53-8.
19. Rodrigo E, Suberviola B, Albines Z, Castellanos A, Heras M, Rodríguez-Borregón JC, et al. A comparison of acute kidney injury classification systems in sepsis. *Nefrologia*. 2016;36:530-4.
20. Aguado-Fraile E, Ramos E, Conde E, Rodríguez M, Liaño F, García-Bermejo ML. MicroRNAs in the kidney: Novel biomarkers of acute kidney injury. *Nefrologia*. 2013;33:826-34.
21. Rodríguez E, Riera M, Barrios C, Pascual J. Value of plasmatic membrane attack complex as a marker of severity in acute kidney injury. *Biomed Res Int*. 2014;2014:361065.