

¿Se debería iniciar de forma precoz el tratamiento renal sustitutivo en pacientes con fracaso renal agudo grave?

Gaudry S, Hajage D, Benichou N, Chaïbi K, Barbar S, Zarbock A, et al. Delayed versus early initiation of renal replacement therapy for severe acute kidney injury: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet*. 2020;395:1506-15.

Análisis crítico: **Javier Reque Santiváñez¹, Nayara Panizo González², Alejandro Pérez Alba^{1*}**

¹Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario de Castellón. Castellón

²Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

NefroPlus 2020;12(2):45-47

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Objetivo

Se desea analizar si el inicio precoz del tratamiento renal sustitutivo (TRS) en adultos con fracaso renal agudo (FRA) grave se asocia a mejor pronóstico.

■ Tipo de diseño

Revisión sistemática y metaanálisis de datos de pacientes individuales.

■ Fuente de datos

Se realizó una búsqueda electrónica entre el 1 de abril de 2008 y el 2 de diciembre de 2019 en las bases de datos MEDLINE (a través de PUBMED), EMBASE y el registro central de ensayos controlados de Cochrane. Se accedió a la página www.clinicaltrials.gov y a la plataforma internacional de ensayos clínicos para localizar ensayos recientemente completados o en marcha. Por último, se buscaron comunicaciones en conferencias de la American Thoracic Society, la European Society of Intensive Medicine y el Simposio Internacional sobre Cuidados Intensivos y Medicina de Emergencia desde el 1 de enero de 2014. No hubo restricción de lenguaje.

■ Estudios

■ Criterios de inclusión

Los ensayos clínicos deberían incluir a pacientes críticos mayores de 18 años con FRA grave, definido como FRA de estadio 2 o 3 de la clasificación *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) o, cuando no se dispusiera de KDIGO, una puntuación de > 3 en la escala *Renal Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), y comparar el efecto sobre la mortalidad del inicio temprano frente al inicio retrasado del TRS en

grupos aleatorizados. La definición de inicio temprano o retrasado del TRS difiere en los distintos ensayos incluidos. De manera general, se define como temprano cuando el TRS se inicia ante la presencia de grados variables de FRA, mientras que el inicio retrasado de TRS se realizaría cuando surjan complicaciones potencialmente mortales a corto plazo (hiperpotasemia y acidosis metabólica grave, edema agudo de pulmón refractario a diuréticos, etc.).

■ Criterios de exclusión

De los estudios incluidos, se excluyeron los datos de pacientes que no presentaban FRA o que no fueron asignados de manera aleatoria a uno de los 2 grupos de tratamiento.

■ Extracción de datos

Se solicitó al autor principal de cada uno de los estudios incluidos una base anonimizada de datos individuales de los pacientes. Se realizaron nuevamente los análisis estadísticos para asegurar que los resultados publicados eran reproducibles (el análisis se realizó con ayuda del investigador principal de cada estudio). Una vez analizados, los datos fueron unificados y las variables, recodificadas para facilitar su tratamiento.

■ Evaluación de la calidad

Los metaanálisis con datos individuales de los pacientes son el método más fiable para combinar datos de ensayos clínicos aleatorizados. Dos investigadores independientes analizaron el riesgo de sesgo de cada uno de los ensayos incluidos mediante la herramienta de Cochrane para tal efecto. En caso de que hubiera alguna discrepancia, se resolvió mediante discusión y la intervención de un tercer revisor.

*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

■ Tratamiento de los resultados

El evento primario analizado fue la mortalidad por todas las causas al 28.º día de la aleatorización. Los eventos secundarios fueron: tiempo hasta la muerte, mortalidad al 60.º día, mortalidad hospitalaria, tiempo de hospitalización, días libres de TRS, número de pacientes que no recibieron TRS en la estrategia retrasada, dependencia de TRS al alta, creatinina antes del alta, tiempo sin necesidad de ventilación mecánica o fármacos vasoactivos.

Se realizó un análisis por intención de tratar con datos individuales de los pacientes. Los resultados se expresan como riesgo relativo para las variables binarias, como cociente de riesgo para las variables temporales y diferencia media para las variables cuantitativas.

La heterogeneidad se evaluó mediante las pruebas de la χ^2 , de la I^2 y la varianza interestudio (τ^2).

■ Promoción

Los autores declaran que no han recibido financiación para el estudio.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Tras una revisión en detalle de 770 artículos y resúmenes, 10 ensayos clínicos cumplían criterios de inclusión (5 en Europa, 4 en Asia y 1 en Norteamérica). Se obtuvieron datos individuales de los pacientes de 9 de ellos (2.083 pacientes). Se excluyó a los pacientes que no fueron asignados de manera aleatoria a una de las 2 estrategias y a aquellos que no cumplían criterios de FRA grave. Finalmente, el metaanálisis se realizó de acuerdo con los datos individuales de 1.879 pacientes, de los cuales 946 (50%) se asignaron al inicio retrasado y 933 (50%), al grupo de inicio temprano.

No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad (44% en el inicio retrasado y 43% en el inicio temprano) a los 28 días de la aleatorización. Respecto a las variables secundarias, no hubo diferencias significativas en la mortalidad a los 60 o 90 días, mortalidad durante la hospitalización, dependencia de TRS al alta, creatinina al alta, días sin ventilación mecánica o soporte vasoactivo. De la misma manera, el riesgo de eventos adversos graves, como hiperpotasemia, arritmias cardíacas graves o hemorragias graves fue similar en ambos grupos.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La mortalidad no difiere significativamente en función del inicio temprano o retrasado del TRS en pacientes con FRA grave. Retrasar deliberadamente el TRS e iniciarlo solo cuando surjan indicaciones clínicas evidentes al parecer es un buen abordaje que se traducía en ahorro de recursos.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El FRA es una complicación frecuente y de una gran relevancia en pacientes en cuidados intensivos no solamente porque ensombrece el pronóstico, sino porque conlleva una mayor estancia hospitalaria y un mayor consumo de recursos¹. El inicio del TRS, cuando surgen situaciones potencialmente mortales (acidosis, hiperpotasemia, edema agudo de pulmón, etc.), está ampliamente consensuado. Sin embargo, no existe consenso en cuanto al momento ideal para iniciar TRS en pacientes con FRA sin estas complicaciones, ya que los resultados obtenidos por los ensayos clínicos realizados con este objetivo son discrepantes.

Gracias a la metodología empleada en este metaanálisis (uso de datos individuales), los resultados obtenidos son de mayor calidad que los de los metaanálisis realizados con datos agregados.

El principal resultado del estudio es la ausencia de diferencia significativa en la mortalidad a los 28 días de la aleatorización en todos los pacientes incluidos. Gracias a la recolección de datos individuales, es posible realizar un análisis de mortalidad por subgrupos, lo que subsanaría, en gran parte, la heterogeneidad. Tras subdividir a los pacientes en función del sexo, la edad, la puntuación SOFA en el momento de la inclusión, la presencia o no de sepsis y la presencia o no de enfermedad renal crónica, tampoco se observaron ventajas en términos de mortalidad en ninguna de las 2 estrategias.

Una de las ventajas del inicio retrasado del TRS es que muchos pacientes dentro de este grupo podrían acabar no necesitando TRS durante todo el ingreso. Concretamente, 390 (42 %) de los pacientes asignados al grupo de inicio retrasado no necesitaron TRS.

Al retrasar el TRS, se asume un mayor riesgo de complicaciones, como acidosis, hiperpotasemia o edema agudo de pulmón, situaciones que teóricamente no se llegarían a producir si se inicia TRS de forma precoz. Sin embargo, es interesante el hecho de que en el metaanálisis la incidencia de estas complicaciones en ambas estrategias de inicio de TRS es similar. Esto aportaría evidencia a la afirmación de que es seguro retrasar el inicio del TRS hasta que se presenten complicaciones potencialmente mortales, lógicamente manteniendo al paciente en estrecha vigilancia.

Uno de los puntos débiles del metaanálisis es la marcada diferencia en la definición de inicio temprano o retrasado del TRS en los distintos ensayos clínicos incluidos. Las indicaciones para iniciar TRS en el grupo de inicio temprano variaban, desde aumentos variables en la creatinina hasta concentraciones urinarias de biomarcadores, como NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*). Asimismo, el inicio retrasado de TRS se realizaba en función de criterios temporales (número de días de ingreso) en algunos estudios, mientras que en otros en función de la presencia de complicaciones metabólicas graves. A causa de esta enorme variabilidad de criterios, también es variable el tiempo del inicio de TRS tras la aleatorización, que es entre 2 y 8 horas en el inicio temprano y de 24 a 57 horas en el inicio retrasado.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El debate parece decantarse por el inicio retrasado del TRS en pacientes con FRA grave en vista de los resultados de este metaanálisis. Es más, un ensayo clínico con más de 3.000 pacientes publicado recientemente no encuentra diferencias, en términos de mortalidad, entre iniciar TRS de forma «acelerada» (dentro de las 12 horas tras la aleatorización) e iniciar TRS cuando surjan las indicaciones convencionales². De acuerdo con todo lo señalado y mientras exista evidencia que sustente lo contrario, no parece razonable iniciar TRS de forma precoz en estos pacientes.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Técnicas continuas de remplazo renal

Subespecialidad: Fracaso renal agudo

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Fracaso renal agudo. Mortalidad. Tratamiento renal sustitutivo. Técnicas continuas. Metaanálisis. Datos individuales

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en 4 grupos: alta, moderada, baja y muy baja, y divide el grado de recomendación en 2 grupos: fuerte y débil).

Conflicto de intereses

Los Dres. Javier Reque Santiváñez, Nayara Panizo González y Alejandro Pérez Alba declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multi-national AKI-EPI study *Intensive Care Med* 2015;41:1411-23.
2. STARRT-AKI Investigators; Canadian Critical Care Trials Group, the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, the United Kingdom Critical Care Research Group, the Canadian Nephrology Trials Network, and the Irish Critical Care Trials Group. Timing of initiation of renal-replacement therapy in acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2020;383:240-51.