

Técnicas de reemplazo renal continuas frente a las intermitentes: pro-intermitentes

V. BARRIO

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

Tras una introducción que resume las nuevas definiciones y clasificación de riesgo del fallo renal agudo y los cambios que ha supuesto en su epidemiología, se detalla la evidencia disponible en la literatura para comparar las técnicas continuas de reemplazo renal con las intermitentes en términos de supervivencia, recuperación de función renal, estabilidad hemodinámica, transferencias entre las diferentes técnicas y complicaciones mayores.

PALABRAS CLAVE: Daño renal agudo. Técnicas continuas de depuración extrarrenal. Hemodiálisis intermitente. Supervivencia. Complicaciones.

INTERMITTENT VERSUS CONTINUOUS RENAL REPLACEMENT TECHNIQUES: PRO CONTINUOUS

After an introduction that summarizes the new definitions and risk classification of acute kidney injury, along with the consequences on its epidemiology, available evidence in the literature is reviewed in order to compare intermittent and continuous renal replacement therapy in terms of survival, renal function recovery, hemodynamic stability, transferences between the different techniques and major complications.

KEY WORDS: Acute kidney injury. Continuous renal replacement therapy. Intermittent hemodialysis. Survival. Complications.

Correspondencia: Dr. V. Barrio.
Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Sofía.
Paseo de Europa, 34. 28702 San Sebastián de los Reyes. Madrid. España.
Correo electrónico: vbarriol@senefro.org

Manuscrito aceptado el 17-11-2008.

INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La disparidad en las diferentes definiciones del daño renal agudo (DRA) ha impedido hasta hace muy pocos años las comparaciones y el estudio reglado de su epidemiología. Sin embargo, las iniciativas de los últimos años, como la estratificación de riesgo con la clasificación RIFLE¹ (acrónimo en inglés de *risk, injury, failure, loss, end-stage-kidney-disease*) o las definiciones de consenso AKI (*acute kidney injury*), han permitido dimensionar el problema y valorar su impacto en términos de riesgo de mortalidad o de consumo de recursos. Los criterios RIFLE, al igual que los de AKI, identifican y clasifican al 36% de los pacientes críticos en las primeras 24 h del ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) como afectados de algún grado de DRA², riesgo (16,2%), daño (13,6%) y fallo (6,3%), de los que hasta un 6% requerirá tratamiento renal sustitutivo (TRS) durante el ingreso, lo que supone una cifra entre 200 y 300 pmp y año³, intervalo comparable con el de pacientes con sepsis grave o daño pulmonar agudo.

El impacto del DRA en la mortalidad está fuera de toda duda desde la publicación original de Levy et al⁴ en 1996, que demostraron por primera vez un aumento del riesgo relativo (RR) mayor de 5 de mortalidad durante el ingreso hospitalario en los pacientes que sufrieron un DRA secundario a nefrotoxicidad por contrastes yodados. Además, este riesgo aumenta de forma progresiva en relación con la estadificación de riesgo de la clasificación RIFLE⁵⁻⁷.

La introducción de las técnicas continuas de tratamiento renal sustitutivo, cuya primera cita en la literatura se remonta a hace más de 30 años⁸, incluidas la hemofiltración y la hemodiafiltración venovenosa continua (HDFVVC), hizo concebir esperanzas de mejora en la supervivencia de los enfermos, con respecto a la obtenida mediante técnicas convencionales de hemodiálisis intermitente (HDI). A pesar de la ausencia de evidencia definitiva sobre las ventajas de

utilizar técnicas continuas de TRS, de forma sistemática, en las UCI se trata a los enfermos más graves y hemodinámicamente inestables con HDFVVC, lo que dificulta la implementación de estudios comparativos. Por otra parte, sorprende la generalización de estas técnicas complejas y que consumen gran cantidad de recursos humanos y materiales sin una valoración formal previa de su efectividad, al contrario de lo habitualmente exigido por las agencias reguladoras para la aceptación de cualquier nueva terapia farmacológica en la práctica clínica habitual.

MORTALIDAD

En el año 2002 se publicaron 2 revisiones sistemáticas (RS)^{9,10} que comparaban la respuesta al TRS con técnicas continuas y con las intermitentes en el DRA y que incluían, mayoritariamente, estudios observacionales, 10 y 12, respectivamente, así como 3 y 6 ensayos clínicos controlados (ECC), pero de los cuales sólo 2 estaban publicados íntegramente, el resto sólo en forma de resumen. Los resultados generales no mostraron una mejora de la supervivencia de los pacientes sometidos a técnicas de HDFVVC frente a HDI, aunque el primero de ellos sí mostró una mejor supervivencia de los pacientes sometidos a técnicas continuas al realizar un análisis de sensibilidad ajustado por la calidad de los estudios y por la severidad

de la población incluida. En los últimos 5 años se han publicado varios ECC que abordan estas cuestiones, entre los que cabe destacar, por su rigor metodológico, el publicado en Lancet en 2006 por Vinsonneau et al¹¹, lo que propició que en 2007 realizáramos y publicáramos un metaanálisis¹² que únicamente abordó la cuestión de supervivencia en función de la técnica de depuración extrarrenal.

Sin embargo, la sistematización de la evidencia disponible sobre los diferentes aspectos que pueden influir en la elección de la técnica de TRS en el paciente en UCI con DRA está disponible y actualizada en la excelente y reciente revisión Cochrane¹³, cuyos resultados principales se resumen en la tabla 1 y se comentan en los siguientes apartados de esta revisión.

Los resultados alcanzados en término de supervivencia son consistentes y de similar magnitud en todos los ECC publicados, sin diferencias en mortalidad (en el metaanálisis de la revisión Cochrane, RR = 1,01; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,92-1,12). Sólo uno de ellos¹⁴ obtiene un resultado discordante, como es un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes sometidos a técnicas continuas, aunque es el metodológicamente más cuestionable por problemas de sesgos de inclusión y de seguimiento, así como de desequilibrio en variables de severidad inicial de la población incluida, con influencia demostrada en la

TABLA 1. Riesgo relativo (RR) o diferencia ponderada de medias (DPM) de las técnicas intermitentes de depuración extrarrenal frente a las continuas en el daño renal agudo en adultos

	Estudios/pacientes	RR o DPM*	IC del 95%
Mortalidad en hospital	7/1.245	1,01	0,92-1,12
Mortalidad en UCI	5/515	1,06	0,9-1,26
Tiempo hasta el alta hospitalaria	1/25	-6,1*	-26,45 a 14,25
Tiempo hasta el fallecimiento	1/55	3,6*	-3,75 a 10,95
Tiempo hasta el alta de UCI o la muerte	Datos no disponibles		
Supervivencia sin dependencia de TRS al alta hospitalaria	3/161	0,99	0,92-1,07
Creatinina o FG al alta	1/129	1,13	0,94-1,36
Dependencia de TRS después de 90 días	Datos no disponibles		
Inestabilidad hemodinámica	2/205	0,48	0,1-2,28
Hipotensión	3/514	0,92	0,72-1,16
Presión arterial media	2/112	5,35*	1,41-9,29
PAS (diferencia sobre basal)	1/3	6*	-10,85 a 22,85
Aumento de vasopresores	3/149	0,53	0,26-1,08
Dosis de fármacos inotrópicos	2/69	-0,01*	-0,36 a 0,33
Complicaciones hemorrágicas	5/638	1,03	0,59-1,8
Coagulación del filtro	3/149	8,5	1,14-63,33
Arritmias	2/439	0,5	0,23-1,05
Cambio de modalidad de TRS por complicaciones	3/756	1,89	1,36-2,63
Sepsis	Datos no disponibles		

FG: filtrado glomerular; PAS: presión arterial sistólica; TRS: tratamiento renal sustitutivo; UCI: unidad de cuidados intensivos. Modificado de la revisión sistemática de Rabindranath et al¹³.

supervivencia. En cualquier caso, siguen apareciendo artículos observacionales¹⁵ que describen mayor mortalidad para los pacientes asignados a técnicas continuas (RR = 1,92; IC del 95%, 1,28-2,89) a pesar del ajuste por factores de confusión, como edad, número de órganos disfuncionantes o probabilidad de similitud¹⁶, que probablemente no consigan compensar los sesgos de selección al asignar de forma no aleatoria las diferentes modalidades de tratamiento.

RECUPERACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL

Tampoco se observan diferencias significativas entre las técnicas continuas y las intermitentes, en término de recuperación de la función renal en los supervivientes, a pesar de la mejor tolerancia hemodinámica en las técnicas continuas de TRS, aunque los datos que soportan esta afirmación son muy escasos en las publicaciones, pero todos concordantes y en el mismo sentido (en el metaanálisis de la revisión Cochrane, RR = 0,99; IC del 95%, 0,92-1,07 para la supervivencia sin dependencia de TRS al alta hospitalaria). Sin embargo, se acaban de publicar, en el último año, 2 importantes estudios observacionales^{17,18} que muestran una mejor recuperación de la función renal en el DRA (OR ajustada = 2,6 para dependencia de diálisis en supervivientes tratados con técnicas intermitentes frente a las continuas). Aquí, de nuevo, probablemente ocurra lo mismo que para la supervivencia en función de la técnica elegida, hay un sesgo de selección tan importante en los estudios no aleatorizados que las poblaciones no son comparables ni los ajustes estadísticos multivariantes son capaces de anular estas diferencias, por lo que hay que tomar con muchas reservas estos resultados, mientras no se confirmen en ensayos clínicos con asignación aleatoria del tratamiento.

ESTABILIDAD CARDIOVASCULAR

La afirmación de que las técnicas continuas son preferibles a las intermitentes en pacientes con DRA hemodinámicamente inestables se ve refrendada en el reciente metaanálisis de la Cochrane, ya que todas las variables que reflejan este aspecto de la técnica, como inestabilidad hemodinámica, porcentaje de hipotensión arterial, PAM, caída de la presión arterial sistólica o necesidad y/o dosis de fármacos vasopresores, muestran una ventaja de las técnicas continuas frente a las intermitentes, aunque en la mayoría de los casos sin alcanzar la significación estadística (tabla 1), probablemente por el bajo número de ECC que comunican los resultados de estas variables secundarias.

COMPLICACIONES Y TRANSFERENCIAS ENTRE TÉCNICAS

La incidencia de complicaciones hemorrágicas mayores es similar con ambas técnicas (en el metaanálisis de la Cochrane, RR = 1,03; IC del 95%, 0,59-1,8). Sin embargo, hay más transferencias de pacien-

tes desde técnicas continuas a intermitentes (en el metaanálisis de la Cochrane, RR = 1,89; IC del 95%, 1,36-2,63), en su mayor parte por problemas de coagulación del filtro (en el meta-análisis de la Cochrane, RR = 8,5; IC del 95%, 1,14-63,33) y no como sería esperable, en el sentido inverso, por intolerancia hemodinámica en las técnicas intermitentes.

DOSIS DE DIÁLISIS Y ACLARAMIENTO DE MEDIADORES INFLAMATORIOS

Uno de los aspectos clave por su impacto en el resultado, de acuerdo con recientes estudios¹⁹, aunque en discusión desde la provocadora publicación de Ronco et al²⁰ en *Lancet* en el año 2000, es la dosis de diálisis necesaria en el fallo renal agudo.

En este sentido, cabe señalar la reciente publicación del ECC VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network²¹, 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 daño renal agudo por necrosis tubular. Sin embargo, esto no significa que la dosis de diálisis no tenga importancia en el tratamiento del DRA en UCI, ya que las dosis alcanzadas en el grupo de TRS no intensivo fueron un Kt/V medio de urea por sesión de 1,32 en las terapias intermitentes y una dosis de HDVVC de 22 ml/kg/h 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 las intermitentes, y que la elección de la técnica debe realizarse según criterios de estabilidad hemodinámica. Está en marcha otro importante ensayo clínico multicéntrico promovido por el grupo ANZICS 2005²² para comparar la HDFVVC a dosis de 25 y 40 ml/kg/h en 1.500 sujetos con DRA ingresados en UCI.

Al hilo de la anterior reflexión, cabe destacar asimismo el papel potencial del momento en el que se inicia el TRS sobre variables como la mortalidad, ya que las indicaciones de iniciar diálisis no están universalmente aceptadas y, por lo tanto, no siempre son homogéneas entre los diferentes estudios e incluso, en muchos de ellos, ni se definen de forma explícita.

Por último, señalar que el problema del aclaramiento de mediadores inflamatorios en la sepsis por las técnicas de TRS supera con mucho el objeto de esta revisión, por lo que no se aborda, aunque la evidencia que soporta su importancia es, cuando menos, escasa o, al menos, sigue pendiente de contrastarse²³.

CONCLUSIONES

Las técnicas continuas de TRS, de forma significativa, conllevan una mejor tolerancia hemodinámica, pero a costa de un riesgo significativamente mayor de coagulación recurrente del filtro de diálisis. Ambas técnicas presentan una mortalidad similar y, asimismo, las expectativas de recuperación de la función

renal son equivalentes con ambas modalidades de TRS. Por lo tanto, la elección de una u otra deberá individualizarse en función de la situación particular de cada paciente y de la disponibilidad local de estas técnicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Biesen W, Vanholder R, Lameire N. Defining acute renal failure: RIFLE and Beyond. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006; 1:1314-9.
2. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, for the ANZICS Database Management Committee. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:1569-74.
3. Prescott GJ, Metcalfe W, Baharani J, et al. A prospective national study of acute renal failure treated with RRT: Incidence, aetiology and outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:2513-9.
4. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality: A cohort analysis. *JAMA*. 1996;275:1489-94.
5. Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:1203-10.
6. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294:813-8.
7. Herrera-Gutiérrez ME, Sellar-Pérez G, Maynar-Moliner J, Sánchez-Izquierdo-Riera JA, y Grupo de Trabajo «Estado actual del Fracaso Renal Agudo y de las Técnicas de Reemplazo Renal en UCI. Estudio FRAMI». *Epidemiología del fracaso renal agudo en las UCI españolas. Estudio prospectivo multicéntrico FRAMI. Med Intensiva*. 2006;30:260-7.
8. Kramer P, Wigger W, Rieger J, Matthaei D, Scheler F. Arteriovenous haemofiltration: A new and simple method for treatment of over-hydrated patients resistant to diuretics. *Klin Wochenschr*. 1977;55:1121-2.
9. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2002;28:29-37.
10. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D. Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis*. 2002;40:875-85.
11. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, et al. Continuous venovenous hemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicenter randomized trial. *Lancet*. 2006;368:379-85.
12. Barrio V, Quereda C, Zamora J, García López F. ¿Es la hemodiafiltración veno-venosa continua superior a la hemodiálisis intermitente en términos de supervivencia de los enfermos con fracaso renal agudo?: Respuesta mediante una revisión sistemática. *Nefrología* 2007;27 Supl 1:42-8.
13. Rabindranath K, Adams J, MacLeod AM, Muirhead N. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database of Syst Rev* 2007 (3): CD003773.
14. Mehta RL, McDonald B, Gabbal FB, et al. Collaborative Group for Treatment of ARF in the ICU. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int*. 2001;60:1154-63.
15. Cho KC, Himmelfarb J, Paganini E, Ikizler TA, Soroko SS, Mehta RL, et al. Survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:3132-8.
16. García López F. Propensity scores o probabilidad de similitud [citado 10 May 2008]. Disponible en: http://www.senefrobe.org/notas_metodologicas_publico.asp
17. Uchino S, Bellomo R, Kellum JA, et al. Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators Writing Committee. Patient and kidney survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury. *Int J Artif Organs*. 2007;30:281-92.
18. Bell M, Granath F, Swedish Intensive Care Nephrology Group. Continuous renal replacement therapy is associated with less chronic renal failure than intermittent haemodialysis after acute renal failure. *Intensive Care Med*. 2007;33:773-80.
19. 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.
20. Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccini 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.
21. 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.
22. ANZICS Clinical Trials Group. Multicenter, unblinded, randomised, controlled trial to assess the effect of augmented vs normal continuous renal replacement therapy (CRRT) on 90-day all-cause mortality of intensive care unit patients with severe acute renal failure (NCT00991013). Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov>
23. Honoré PM, Joannes-Boyau O. High volume hemofiltration (HVHF) in sepsis: A comprehensive review of rationale, clinical applicability, potential indications, and recommendations for future research. *Int J Artif Organs*. 2004;27:1077-82.