

Tiempo y dosis en terapia de reemplazo renal

Federico Nalecco, Anna Giuliani, Flavio Basso, Alessandra Brendolan, Claudio Ronco

Introducción

Los síndromes clínicos conocidos como sepsis y choque séptico son causas frecuentes de morbilidad y mortalidad en unidades de terapia intensiva. La lesión renal aguda, de acuerdo con el criterio de RIFLE (Riesgo, Injuria (daño en español), Falla, Lesión, Etapa Final) y al de AKIN (*Acute Kidney Injury Network*), complica la sepsis y con ello aumenta la mortalidad, por lo que frecuentemente se requiere la implementación de métodos de purificación extracorporeal y apoyo al paciente. Durante la sepsis, la lesión renal aguda es un factor de riesgo independiente para mortalidad al incrementar la complejidad de la enfermedad y el costo por el cuidado del paciente. La terapia de reemplazo renal, en su interpretación más amplia, se refiere a las técnicas capaces de recuperar y mantener la homeostasis de los órganos durante la lesión renal aguda en pacientes críticos. De acuerdo con este concepto, el reemplazo renal puede aplicarse a pacientes críticos; sin embargo, no hay un consenso general acerca del tiempo, dosis e indicaciones. Por lo tanto, el uso de estas técnicas se basa, principalmente, en la experiencia que tengan los médicos y en los recursos con los que se cuente.

Definición de lesión renal aguda

Durante los últimos años, el espectro clínico de la insuficiencia renal aguda ha sufrido cambios notables debido, principalmente, al concepto emergente de que la insuficiencia renal aguda es más que la enfermedad de un solo órgano, porque comúnmente es parte de la disfunción de varios. El daño renal agudo es la nomenclatura preferida utilizada para el espectro de la enfermedad renal, desde la elevación mínima de la creatinina sérica (sCr), hasta la insuficiencia renal que requiere terapia de reemplazo renal. Existen más de 200 definiciones de daño renal agudo, por ello se requiere una definición unificada, no sólo para estandarizar el diagnóstico y monitorear la evolución de la insuficiencia renal, sino también para uniformar la bibliografía científica. En el año 2004 un grupo de expertos intensivistas y nefrólogos propuso el consenso de la definición de insuficiencia renal aguda en etapa final (RIFLE) (Cuadro I)¹ para daño renal agudo. RIFLE se diseñó para establecer la existencia de la enfermedad y diagnosticar su severidad. Posteriormente, la *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) modificó esta definición (Cuadro II). En esta nueva clasificación, las categorías de riesgo, lesión e insuficiencia se reemplazaron por etapas 1, 2 y 3, y se eliminaron las clases de enfermedad renal en etapa final. Además, a la etapa 1 se adicionó un aumento absoluto en la creatinina de 0.3 mg/dL. A los pacientes que inician la terapia de reemplazo renal se les consideró directamente en etapa 3 (Cuadro II). Sin embargo, esta clasificación sólo disminuyó parcialmente las limitaciones de la anterior.¹

Indicaciones de la terapia de reemplazo renal durante el daño renal agudo

La terapia de reemplazo está indicada cuando una condición clínica o bioquímica requiere que se corrija la lesión renal aguda. No existe una definición estándar para la lesión renal aguda que requiera terapia de reemplazo renal y la decisión de iniciarla debe basarse en el criterio del médico, su organización y en los recursos disponibles; así, la terapia de reemplazo renal no es única ni homogénea, y sus indica-

Departamento de Nefrología, Diálisis y Transplante, Instituto Internacional de Investigación Renal, Hospital San Bartolo, Vicenza, Italia.

Correspondencia:

Dr. Claudio Ronco
Il Dipartimento di Nefrologia
Ospedale San Bartolo di Vicenza
Viale Rodolfi, 37 Vicenza, Italy.
Teléfono: 39 (04444) 753869.
Correo electrónico: cronco@soldnet.it

Recibido: 24 de octubre 2012.

Aceptado: 16 de abril 2013.

ciones, tiempo y dosis de diálisis afectarán ampliamente su eficacia y seguridad.

Tradicionalmente, la terapia de reemplazo renal se ha indicado para purificar sangre a partir de urea y otras toxinas urémicas junto con la regulación del volumen extracelular y de electrolíticos.² Esta simple indicación se ha aplicado a situaciones clínicas en las que el riñón es sólo un órgano relacionado y la terapia de reemplazo renal juega un papel importante en la restauración de la homeostasis. Las indicaciones tradicionales, como la anormalidad metabólica, acidosis, oligo-anuria y sobrecarga de volumen no son suficientes para proponer la terapia de reemplazo renal, se requiere una evaluación clínica integral del paciente. Una indicación es absoluta cuando la terapia de reemplazo renal es forzosa para tratar la situación, y relativa cuando la indicación depende de las condiciones concomitantes sin las cuales la terapia de reemplazo renal sólo se sugiere (Cuadro I). En la actualidad, sólo un pequeño número de indicaciones son absolutas, la mayor parte son relativas y deben considerarse en el contexto de la condición clínica integral del paciente. Las indicaciones absolutas de la terapia de reemplazo renal son: intoxicación sintomática por

urea, disminución del pH < 7.15, anormalidad electrolítica con modificación del electrocardiograma y sobrecarga de volumen y resistencia a diuréticos. Específicamente, la sobrecarga de volumen como resultado de la lesión renal aguda contribuye de manera muy significativa a la morbilidad y mortalidad. Así, el control del volumen a través de la terapia de reemplazo renal puede mejorar la evolución clínica del paciente, sobre todo en niños y después de cirugía cardiaca. Sin embargo, cuando la lesión renal aguda es parte de la insuficiencia multiorgánica (como es el caso de los pacientes graves), la indicación tradicional no puede aplicarse para decidir el inicio de la terapia de reemplazo renal. En esta población no hay acuerdo relacionado con el tiempo de la terapia de reemplazo renal.

Cuándo está indicada la terapia de reemplazo hormonal

Cuando los nefrólogos deciden iniciarla para tratar a un paciente con daño renal agudo. La decisión afecta el control de: la uremia, acidemia, desequilibrio electrolítico, volumen extracelular, expansión y atenuación de la inflamación; de tal

Cuadro I. Criterios RIFLE (Riesgo, Injuria (daño), Falla, Lesión, Etapa Final) para lesión renal aguda

	Criterio creatinina-filtración glomerular renal	Criterio de eliminación urinaria
Riesgo	Disminución de la filtración glomerular renal mayor de 25%, o aumento de la creatinina sérica $\times 1.5$	UO < 0.5 mg/kg/h $\times 6$ h
Lesión	Filtración glomerular renal mayor de 50% o aumento en la creatinina sérica $\times 2$	UO < 0.5 mg/kg/h $\times 12$ h
Falla	Disminución de la filtración glomerular mayor de 75% o aumento en la creatinina sérica $\times 3$ o mayor de 4 mg% (con aumento agudo de creatinina mayor de 0.5 mg/dL)	UO < 0.5 mg/kg/h $\times 24$ h o anuria $\times 12$ h
Pérdida	Daño renal agudo irreversible o persistente mayor de cuatro semanas	
ESRD	ESRD mayor de tres meses	

ESRD= Kidney Dialysis Outcome Quality Initiative, UO= criterio de eliminación urinaria.

Cuadro II. Daño renal agudo. Criterios para lesión aguda renal

	Criterio de creatinina	Criterio de eliminación urinaria
Etapa 1	Aumento creatinina $\times 1.5$ o ≥ 0.3 mg/dL	UO < 0.5 mL/kg/h $\times 6$ h
Etapa 2	Aumento creatinina $\times 2$	UO < 0.5 mL/kg/h $\times 12$ h
Etapa 3	Aumento creatinina $\times 3$ o creatinina ≥ 4 mg/dL (con elevación aguda de ≥ 0.5 mg/dL)	UO < 0.3 mL/kg/h $\times 24$ h o anuria $\times 12$ h

Los pacientes que requieren terapia de reemplazo renal se consideran en etapa 3, independientemente de la etapa en la que se encuentren al inicio de la terapia de reemplazo renal

UO= criterio de eliminación urinaria.

forma que ejerce una influencia importante en la supervivencia del paciente. Sin embargo, esto depende en gran medida de la definición del tiempo de evolución. Los investigadores en nefrología^{3,4} analizaron la repercusión del tiempo en la evolución de la terapia de reemplazo renal utilizando tres definiciones diferentes. La terapia de reemplazo renal temprana y tardía se definió de acuerdo con valores arbitrarios basados en el promedio de urea y creatinina al ingreso a la unidad de cuidados intensivos para el inicio de la terapia de reemplazo renal, y la clasificaron en: temprana, retrasada y tardía. Encuentran respuestas variables respecto a la mejoría con la terapia de reemplazo renal cuando el tiempo se definió por valores arbitrarios de biomarcadores séricos comparado con la definición temporal. La mortalidad hospitalaria resultó sensible a la definición de tiempo porque aumentó en la terapia de reemplazo renal al usar la definición temporal y fue baja o nula cuando se utilizó el valor de creatinina y urea, respectivamente. Sin embargo, cuando se evaluaron otras mejoras relevantes, como duración de la terapia de reemplazo renal, estancia hospitalaria y dependencia de la terapia de reemplazo renal a la descarga, la terapia de reemplazo renal se asoció con mayores ventajas para todos, excepto la definición de tiempo. Se requiere una aproximación más cuantitativa, considerando lo inadecuado de la aproximación tradicional, basada en umbrales arbitrarios de parámetros comunes. Con ese propósito la terapia de reemplazo renal debe describirse refiriéndose a la etapa RIFLE/AKIN (Cuadros I y II) y numerar la severidad de la comorbilidad y aún más, los parámetros comunes no deben considerarse valores absolutos sino en función de la evolución de la enfermedad.

Dosis de la terapia de reemplazo renal

Además del concepto de tiempo, debe definirse el de dosis correcta que debe prescribirse a los pacientes. El conocimiento exacto de esta dosis es fundamental para proporcionar una terapia efectiva y segura. El concepto de la dosis de diálisis está bien definido en la última etapa de la enfermedad renal por *Kidney Dialysis Outcome Quality Initiative* (KDOQI 2006) y, por acuerdo general, lo recomendado para aumentar la mejoría es un: $Kt/V \geq 1.2$ tres veces por semana. Sin embargo, el concepto de daño renal agudo no está aún bien definido. Brevemente se describe la dosis de entrega de la terapia de reemplazo renal por: intensidad, frecuencia y eficacia clínica.⁵ La eficiencia depende de la eliminación de potasio (K) instantánea de un soluto, y es el volumen de sangre eliminado de un soluto dado, en un tiempo determinado. El potasio no debe usarse para comparar la eficiencia de tratamientos, ya que siendo una medida de la eliminación instantánea no refleja la dosis total liberada; en consecuencia, el potasio es más alto

en la hemodiálisis intermitente (IHD), que en la terapia de reemplazo renal continua, pero la masa removida tendrá la tendencia opuesta debido a que el tiempo de aplicación de potasio es más largo.

La *intensidad* es el producto de la eliminación por el tiempo ($Kt = mL/min \times 24h$ o $L/h \times 4h$). Es muy útil comparar tratamientos, pero aún es inadecuado debido a que no se toma en cuenta el volumen de distribución de soluto y el tiempo necesario para lograr un equilibrio intercompartmental. La *frecuencia* es la eliminación semanal y está definida por el resultado de la eliminación por el tiempo por día-semana, lo que hace el tratamiento comparable. La *eficacia* describe la eliminación fraccional de un soluto dado (Kt/V [donde V es el volumen de distribución]). La urea se utiliza comúnmente en pacientes en la última etapa de la enfermedad, pero no ha sido válida para pacientes con lesión renal aguda debido a la poca certeza de la medición del volumen de distribución. La limitación de esta aproximación es que considera la dosis de diálisis sólo referida al papel de la depuración sanguínea.

Los pacientes en estado crítico requieren una evaluación más holística, incluido el control ácido-base, volumen intra-extravascular, electrólitos, temperatura; no sólo para definir cuándo se inicia la diálisis, sino también para valorar si es adecuada o no. En la última etapa de la enfermedad hay evidencia de que una dosis mínima de Kt/V de 1.2, 3 veces por semana es lo adecuado, ya que el aumento posterior no determina ninguna mejoría en la evolución; sin embargo, en la lesión renal aguda el efecto de la dosis en la mejoría es aún controvertido. Investigadores de la clínica Cleveland^{6,7} muestran que la dosis afecta la mejoría de pacientes con lesión renal aguda cuando tienen una evaluación de severidad intermedia, y que es irrelevante con los grados más bajos o más altos de severidad. Muchos estudios demuestran mejor evolución cuando se utiliza la dosis más alta. Shiff y su grupo⁸ encontraron que la diálisis diaria se asocia con mejor evolución al compararla con hemodiálisis intermitente, pero los pacientes con hemodiálisis intermitente tienen hipotensión con más frecuencia, lo que sugiere que quizás otras causas, además de la dosis, influyen en la mejoría. Ronco y sus colaboradores⁹ demostraron incremento en la supervivencia con hemofiltración continua vena-vena postdilución y una dosis eficiente de 35 a 45 mL/kg/h comparados con la dosis de 20 mL/kg/h. Esta tendencia al incremento de la supervivencia también fue así en pacientes sépticos. La controversia resultó en estudios de necrosis tubular aguda (ATN) y renales publicados en 2008 y 2009, respectivamente.^{10,11} ATN es un estudio multicéntrico en el que a pacientes hemodinámicamente estables se les asignaron al azar dosis bajas o altas de hemodiálisis intermitente (3 veces a la semana vs 6 veces a la semana); a los pacientes hemodinámicamente inestables se les asignaron, aleatoria-

mente, dosis bajas o altas de terapia continua de reemplazo renal (20 mL/kg/min vs 35 mL/kg/min). De manera similar, el estudio RENAL comparaba la dosis alta (20 mL/kg/min vs 35 mL/kg/min) contra la dosis baja (25 mL/kg/min) en pacientes en estado crítico. Ambos fallaron en demostrar la disminución en la mortalidad o en los síntomas de la insuficiencia renal cuando se alcanzó la dosis más alta. Además de los diferentes hallazgos de este estudio debe tomarse en cuenta la cantidad de tiempo de detención del tratamiento durante una terapia continua de reemplazo renal, pues ello disminuye significativamente la dosis prescrita. El estudio DO-RE-MI fue multicéntrico, prospectivo, diseñado para evaluar la asociación entre la dosis de liberación y la mejoría.¹² Los investigadores encontraron que aun si la dosis promedio prescrita era de 35 mL/kg/min, la dosis promedio de liberación era de 27 mL/kg/min. La principal causa del tiempo de detención del tratamiento fue el cierre del circuito por problemas de acceso vascular, por razones clínicas.

El tema de la dosis adecuada en terapia continua de reemplazo renal es aún materia de debate; sin embargo, podemos asumir que la dosis óptima es entre 25 y 35 mL/kg/min, ya que con dosis más altas no se obtiene ningún beneficio adicional. Se puede concluir que hay una fase inicial en la que la dosis y mejoría están directamente relacionadas y cualquier aumento en la dosis se refleja en mejora de la evolución. Después de esta fase se llega a un punto crítico y cualquier otro aumento en la dosis no lleva a mejoría, la que depende, principalmente, de la gravedad de la enfermedad. Este punto crítico para la terapia de reemplazo renal ahora es de 35 mL/kg/h, pero podría elevarse hasta 45 mL/kg/h o aún más en pacientes sépticos.⁵

Conclusiones

Lo relacionado con el tiempo y la dosis en pacientes críticos tratados con terapia de reemplazo renal aún no se resuelve y hay una gran variación en la práctica clínica debido a la falta de consenso. Sin embargo, pueden definirse algunos puntos clave. Ante la necesidad de indicación absoluta de la terapia continua de reemplazo renal debe iniciarse a la brevedad posible, pero si existe lesión renal aguda sin indicación absoluta de terapia continua de reemplazo renal, se sugiere la optimización de la restitución del fluido y del seguimiento de la enfermedad. Es importante considerar el inicio de la terapia continua de reemplazo renal en los siguientes casos: cuando se diagnostica daño renal agudo III, o ante daño renal agudo I o II con deterioro rápido de la función renal, o con aumento de la severidad de la función renal, o ante indicación no renal. La indicación no renal de la terapia continua de reemplazo renal es un área que crece rápidamente porque la purificación sanguínea parece ser más apropiada para recuperar y mantener la homeostasis. El choque séptico, la sobre-

carga de fluidos, el desequilibrio electrolítico, la alteración en la termorregulación, la intoxicación exógena y endógena son las indicaciones no renales más comunes de la terapia de reemplazo renal y deben tomarse en cuenta para valorar su aplicación. Debe usarse una dosis estándar de 25 a 35 mL/kg/h, y considerando el riesgo de tiempo de detención del tratamiento en la que la dosis prescrita debe ser 25% mayor que la deseada para evitar subdializar al paciente.¹³

Referencias

1. Ricci Z, Cruz DN, Ronco C. Classification and staging of acute kidney injury: beyond the RIFLE and AKIN criteria. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:201-208.
2. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, et al. Continuous renal replacement therapy: A worldwide practice survey. The Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (B.E.S.T. Kidney) Investigators. *Intensive Care Med* 2007;33:1563-1570.
3. Gibney N, Hoste E, Burdmann EA, Bunchman T, Kher V, Viswanathan R, et al. Timing of Initiation and Discontinuation of Renal Replacement Therapy in AKI: Unanswered Key Questions. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:876-880.
4. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury. *J Crit Care* 2009;24:129-140.
5. Ricci Z, Ronco C. Dose and efficiency of renal replacement therapy: continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis versus slow extended daily dialysis. *Crit Care Med* 2008;36(4 Suppl):S229-S237.
6. Paganini EP, Tapolyai M, Goormastic M, Halstenberg W, Kozlowski L, Leblanc M, et al: Establishing a dialysis therapy/patient outcome link in intensive care unit acute dialysis for patients with acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996;28(5 Suppl 3):S81-S89.
7. Paganini EP, Kanagasundaram NS, Larive B, Greene T. Prescription of Adequate Renal Replacement in Critically Ill Patients". *Blood Purif* 2001;19:238-244.
8. Schiffl H, Lang SM, Fischer R. Daily Hemodialysis and the Outcome of Acute Renal Failure. *N Engl J Med* 2002;346:305-310.
9. Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan Maurizio, Piccinni 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.
10. 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.
11. RENAL Replacement Therapy Study Investigators. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;361:1627-1638.
12. Vesconi S, Cruz DN, Fumagalli R, Kindgen-Milles D, Monti G, Marinho A, et al. Delivered dose Response Multicentre International collaborative Initiative (DO-RE-MI Study Group). Delivered dose of renal replacement therapy and mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care* 2009;13:R57.
13. Bagshaw SM, Cruz DN, Gibney RT, Ronco C. A proposed algorithm for initiation of renal replacement therapy in adult critically ill patients. *Crit Care* 2009;13:317.