

## ¿Reduce la hemodiafiltración on-line de alta eficiencia la mortalidad por cualquier causa?

Maduell F, Moreso F, Pons M, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:487-97.

Análisis crítico: **Fernando J. García-López**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

*NefroPlus* 2013;5(1):56-9

doi:10.3265/NefroPlus.pre2013.Aug.12204

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo controlado y aleatorizado, multicéntrico (Estudio de Supervivencia de Hemodiafiltración On-Line [ESHOL]), con un seguimiento mediano de unos 2 años.

### ■ Asignación

- Aleatoria, estratificada por centro, con reparto centralizado.

### ■ Enmascaramiento

- Estudio no enmascarado: tanto los pacientes como el personal sanitario conocían la asignación terapéutica.

### ■ Ámbito

- 27 centros de hemodiálisis de Cataluña.

### ■ Pacientes

- Adultos en tratamiento con hemodiálisis tres veces por semana, durante al menos 3 meses. Se excluyeron pacientes con enfermedades sistémicas activas, cirrosis hepática, cáncer, terapia inmunosupresora, Kt/V inferior a 1,3, diálisis con unipunción y catéter temporal no tunelizado. Los pacientes que no recibieron el tratamiento asignado durante más de 2 meses consecutivos fueron retirados.

### ■ Intervenciones

- Continuar con hemodiálisis, de alto o bajo flujo (8 %), tres veces por semana; o hemodiafiltración *on-line*

(HDF-OL) posdilución tres veces por semana con dializadores de alto flujo, con un volumen mínimo de reposición de 18 l/sesión, sin cambio en el tiempo de diálisis. En ambos grupos se empleó agua ultrapura y la misma composición del líquido de diálisis, que fue la misma que la del líquido de reposición.

### ■ Variables de resultado

**Criterio principal de valoración:** mortalidad por cualquier causa. El análisis no fue por intención de tratar.

### ■ Tamaño muestral

- 400 pacientes por grupo para detectar una supervivencia del 80 % a los tres años en el grupo de la HDF-OL frente al 70 % en el grupo de hemodiálisis, tras prever unas pérdidas del 26 % por trasplante o perdidos en el seguimiento.

### ■ Ética y registro

Protocolo aprobado por el Comité de ética del Hospital Clínic de Barcelona. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado. Registrado en Clinicaltrials.gov NCT 00694031.

### ■ Promoción

Financiado por Fresenius Medical Care, Gambro y la Societat Catalana de Nefrologia.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Análisis basal de los grupos

Se incluyeron 906 pacientes: el grupo de hemodiálisis tenía una edad mayor, mayor proporción de diabéticos, mayor puntuación en el índice de Charlson, una proporción mayor de pacientes con catéter y menos tiempo en hemodiálisis. El grupo en HDF-OL tenía una proporción mayor de varones. Se trasplantaron 101 pacientes en el grupo de HDF-OL frente a 79 en el grupo de hemodiálisis. Un 39 % de sujetos se retiraron durante el estudio (42 % en el grupo de HDF-OL y 36 % en el grupo de hemodiálisis) sobre todo por trasplante, cambio de centro de diálisis y cambios organizativos.

La variable principal se recoge en la tabla 1.

**Tabla 1. Variable principal**

	Grupo HD (n = 450)	Grupo HDF-OL (n = 456)
<b>Mortalidad por cualquier causa</b>		
<b>Variable</b>		
Números	122 (14,1 sucesos/100 años paciente)	85 (9,8 sucesos/100 años paciente)
RAR (%) (IC 95 %)	8,5 % (3,0 % a 13,9 %)	
RRR (%) (IC 95 %)	31 % (12 % a 46 %)	
NNT (IC 95 %)	12 (8 a 34)	
<b>Muerte de causa cardiovascular</b>		
<b>Variable</b>		
Números	55 (6,3 sucesos/100 años paciente)	37 (4,3 sucesos/100 años paciente)
RAR (%) (IC 95 %)	4,1 % (0,2 % a 8,0 %)	
RRR (%) (IC 95 %)	34 % (1 % a 55 %)	
NNT (IC 95 %)	25 (13 a 559)	
<b>Muerte de causa infecciosa</b>		
<b>Variable</b>		
Números	55 (6,3 sucesos/100 años paciente)	37 (4,3 sucesos/100 años paciente)
RAR (%) (IC 95 %)	4,1 % (0,2 % a 8,0 %)	
RRR (%) (IC 95 %)	34 % (1 % a 55 %)	
NNT (IC 95 %)	25 (13 a 559)	

HD: hemodiálisis; HDF-OL: hemodiafiltración on-line; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario para tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RRR: reducción relativa del riesgo.

La razón de riesgos instantáneos (*hazard ratio*) de muerte en el grupo de hemodiafiltración *on-line* fue de 0,70 (intervalo de confianza [IC] 95 % 0,53 a 0,92). En análisis ajustados a las variables que se asociaron con mayor mortalidad (edad, sexo, índice de Charlson, diabetes, catéter), el *hazard ratio* apenas subió (cifras de 0,72-0,74, IC 95 % de 0,55-0,56 a 0,95-0,98). En un análisis *post-hoc* se observó una menor mortalidad en los pacientes tratados con HDF-OL con mayores volúmenes de convección (en los dos terciles superiores, con volúmenes mayores de 23,1 l/sesión). No hubo mayores efectos adversos en HDF-OL con respecto a la hemodiálisis.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes prevalentes, la HDF-OL posdilución de alta eficiencia reduce la mortalidad global en comparación con la hemodiálisis convencional. La HDF-OL puede convertirse en la primera opción de tratamiento en los pacientes en hemodiálisis.

## ■ COMENTARIOS DEL REVISOR

La hipótesis de las moléculas medias tiene un fuerte atractivo: un aclaramiento mayor de esas moléculas de tamaño intermedio mejoraría los resultados a largo plazo de los pacientes en hemodiálisis. Las membranas sintéticas con alta permeabilidad acuosa (membranas de alto flujo) y las técnicas convectivas contribuirían a aumentar el aclaramiento de las moléculas medias. Sin embargo, hasta la fecha la evidencia proveniente de ensayos clínicos ha sido decepcionante: el estudio HEMO no mostró beneficio para la mortalidad con las membranas de alto flujo en comparación con las de bajo flujo<sup>1</sup>. Tampoco el ensayo Membrane Permeability Outcome (MPO) encontró beneficio en la supervivencia para las membranas de alto flujo, aunque sí hubo beneficio en el subgrupo de pacientes con albúmina sérica<sup>2</sup>  $\leq 4$  g/dl.

La técnica de HDF-OL combina el tratamiento difusivo con el convectivo y aumenta el aclaramiento de moléculas medias. Ningún beneficio en la mortalidad se había observado en ensayos clínicos de escaso tamaño<sup>3</sup>, aunque sí en estudios observacionales<sup>4</sup>, más propensos a sesgos. Recientemente, se han publicado tres ensayos grandes que comparan HDF-OL con hemo-

diálisis. El ensayo CONTRAST<sup>5</sup>, con 714 pacientes y una media de 3 años de seguimiento, no encontró diferencias en la mortalidad entre el grupo de HDF-OL y la hemodiálisis de bajo flujo. En un análisis *post-hoc* se observó que volúmenes de ultrafiltración altos (> 21,95 l) se asociaron a mejor supervivencia. El Turkish OL-HDF Study<sup>6</sup>, con 782 pacientes y un seguimiento de 2 años, tampoco encontró beneficio en mortalidad o en sucesos cardiovasculares con la HDF-OL en comparación con la hemodiálisis de alto flujo. En un análisis *post-hoc*, también se observó una ventaja en la supervivencia para los pacientes con un volumen de filtración en la HDF-OL superior a 17,1 l/sesión. El tercer ensayo reciente, ESHOL, es el que se comenta en esta nota. A diferencia de los otros dos, muestra una ventaja franca de la HDF-OL con respecto a la hemodiálisis en la supervivencia. Es el primer ensayo en mostrar ese beneficio.

El ensayo ESHOL tiene cierto riesgo de sesgos. En primer lugar, hay un desequilibrio marcado en las variables iniciales en favor del grupo de HDF-OL: sobre el papel, su pronóstico es mejor que el del grupo de hemodiálisis; los resultados beneficiosos de la HDF-OL pueden deberse a que los pacientes tenían mejor pronóstico. El desequilibrio en las variables iniciales podría comprometer la validez del estudio, pues, para que un ensayo controlado y aleatorizado pueda establecer el beneficio de una intervención, los grupos que se comparan deben ser completamente homogéneos entre sí. Apenas contribuye a esclarecer la cuestión que en un análisis multivariado con todas las variables iniciales se mantenga el beneficio de la HDF-OL: puede seguir habiendo confusión residual, en la medida en que las variables incluidas se asocien a otras variables desconocidas que también tengan influencia pronóstica importante y que, obviamente, no pueden incluirse en el modelo estadístico. El desequilibrio encontrado se suele producir cuando la aleatorización no es oculta al investigador, que tiende a asignar a los pacientes con mejor pronóstico al tratamiento experimental. Pero, en este caso, la aleatorización sí fue oculta al investigador (comunicación personal de F. Maduell). Solo cabe pensar en que ha habido una mala jugada del azar, que puede producir esos desequilibrios, aunque muy raramente.

En segundo lugar, el ensayo ESHOL no tiene un análisis por intención de tratar estricto. Hasta un 39 % de los pacientes se retiraron del estudio antes de tiempo, de modo que se desconoce su estado vital al término del estudio. Esto compromete enormemente la validez del ensayo, pues contribuye a deshacer la supuesta homogeneidad que el azar habría construido en la asignación de los grupos. Es difícil sostener que, al eliminar casi el 40 % de cada grupo, los dos grupos sigan siendo homogéneos. Lamentablemente, la mayoría de los ensayos clínicos en hemodiálisis incurrir en este error: se retira a un paciente cuando se trasplanta o cuando cambia de centro. No obstante, ha habido ensayos rigurosos que no han cometido este error<sup>7</sup>. La mejor solución en el ensayo ESHOL habría sido haber hecho dos análisis: por intención de tratar (analizando la mortalidad de todos los pacientes, con independencia de si seguían en hemodiálisis o no) y por protocolo (el análisis que se hizo); en caso de discrepancia, debería prevalecer el análisis por intención de tratar (por tratamiento asignado).

Otro aspecto metodológico menos importante es la ausencia de enmascaramiento. Esto puede dar lugar a ciertas cointervenciones en el grupo experimental para favorecer su evolución. Sin embargo, en este caso no hay ninguna evidencia que sugiera la existencia de cointervenciones diferentes entre los grupos.

En resumen, el ensayo ESHOL tiene riesgo de sesgos, en particular de sesgo de selección y de abandonos. Por otra parte, sus resultados contrastan con toda la literatura publicada hasta la fecha. En consecuencia, defender el uso prioritario de la HDF-OL parece prematuro.

Varios análisis *post-hoc* de los tres ensayos recientemente publicados sugieren que volúmenes altos de ultrafiltración en la HDF-OL posdilución pueden mejorar la supervivencia, aunque difieren en sus puntos de corte. Se puede postular que el ensayo ESHOL habría tenido resultados más favorables que los otros dos ensayos por haber conseguido volúmenes mayores. Este fenómeno se puede explicar por una confusión: aquellos pacientes que permiten volúmenes más altos tienen fístulas mejores y pueden tener mejores índices pronósticos. En cualquier caso, antes de aplicar la consecución de volúmenes altos en la práctica, habrá que estudiarlo en ensayos clínicos apropiados.

## ■ CONCLUSIONES DEL REVISOR

Aunque los resultados sugieren un beneficio de la HDF-OL posdilución sobre la mortalidad, sustentado quizá en volúmenes altos de ultrafiltración, un mejor perfil pronóstico de los pacientes asignados a HDF-OL y un análisis estadístico no concordante con un ensayo controlado y aleatorizado podrían explicar esos resultados.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Subespecialidad:** Hemodiálisis

**Tema:** Hemodiafiltración *on-line*

**Palabras clave:** Hemodiálisis. Hemodiafiltración *on-line*. Mortalidad

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Bajo

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Débil

(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. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002;347:2010-9.
2. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, Loureiro A, Papadimitriou M, Wizemann V, et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:645-54.
3. Rabindranath KS, Strippoli GF, Roderick P, Wallace SA, MacLeod AM, Daly C. Comparison of hemodialysis, hemofiltration, and acetate-free biofiltration for ESRD: systematic review. *Am J Kidney Dis* 2005;45:437-47.
4. 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.
5. Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, Penne EL, van der Weerd NC, Mazairac AH, et al. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1087-96.
6. Ok E, Asci G, Toz H, Ok ES, Kircelli F, Yilmaz M, et al. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:192-202.