



LECTURA CRÍTICA DE ARTÍCULO

La hemofiltración veno-venosa continua clásica aplicada precozmente en pacientes con sepsis no mejora la evolución clínica

Artículo original: Didier Payen D, Mateo J, Cavaillon JM et al. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis. A randomized controlled trial. R4. Crit Care 2009;37:1-8. ([Pubmed](#))

García del Valle S.

Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid.

Resumen

En 20 años hemos asistido a un profundo avance en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que conducen al shock y al FMO en la sepsis y se ha definido el papel nuclear que juegan ciertas sustancias proinflamatorias y protrombóticas. Por eso, siempre ha resultado muy atractiva la idea de intentar eliminar esas sustancias de la sangre para disminuir la gravedad del fallo orgánico.

Desde los primeros ensayos clínicos publicados hace 10 años, se tiene la sensación de que la HF puede tener una influencia positiva sobre el curso clínico de la sepsis, sobre todo aplicada muy precozmente, antes del desarrollo del FMO. Aun asumiendo que pudiera ser eficaz, quedan muchos interrogantes en cuanto a cuál debe ser el flujo ideal y cual la tasa de ultrafiltración más eficaz. Este artículo intenta aportar información adicional que podría ser muy relevante en la clínica ya que su aplicación flujos ni tasa de UF muy elevadas.

Introducción

En 20 años hemos asistido a un profundo avance en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que conducen al shock y al FMO en la sepsis y se ha definido el papel nuclear que juegan ciertas sustancias proinflamatorias y protrombóticas. Por eso, siempre ha resultado muy atractiva la idea de intentar eliminar esas sustancias de la sangre para disminuir la gravedad del fallo orgánico. Desde los primeros ensayos clínicos publicados hace 10 años (1,2), se tiene la sensación de que la HF puede tener una influencia positiva sobre el curso clínico de la sepsis, sobre todo aplicada muy precozmente, antes del desarrollo del FMO. Aun asumiendo que pudiera ser eficaz, quedan muchos interrogantes

en cuanto a cuál debe ser el flujo ideal y cual la tasa de ultrafiltración más eficaz. Este artículo (3) intenta aportar información adicional que podría ser muy relevante en la clínica ya que su aplicación flujos ni tasa de UF muy elevadas.

Resumen

La hipótesis es que la HF con una tasa de ultrafiltrado de 2 L/H mejora la evolución clínica y disminuye el grado de disfunción orgánica cuando se aplica de forma muy precoz en pacientes con sepsis grave. La variable principal es la evolución de la puntuación SOFA desde el día de inclusión al 14º; variables secundarias fueron la tasa de mortalidad, tiempo hasta el fallecimiento y evolución de diferentes citoquinas plasmáticas.



Ensayo clínico aleatorio, multicéntrico, abierto de 12 UCI's francesas con período de inclusión Enero 1997 a Enero 2000. Inclusión: foco de infección + 2 criterios de SIRS + puntuación SAPS II entre 35 y 60. Excluidos si: embarazada, < 18 años, estado moribundo, fallo renal crónico o uso de inmunosupresores. Tamaño muestral calculado para la variable secundaria, estimando un descenso en la tasa de mortalidad de 20% y asumiendo una mortalidad en el grupo control del 48%, un error beta del 80% y un error alfa de 5%. Tras aleatorización, el control se maneja convencionalmente (no publicada aún "Surviving Sepsis Campaign" ni comercializado Xigris) mientras que los pacientes del grupo estudio reciben HFVVC con una membrana de polisulfona que permite paso de moléculas hasta 30000 daltons. El flujo sanguíneo se establece en 150 mL/min y la tasa de hemofiltración 2 Litros/H empleando como líquido de reposición una solución con CO₃HNa (32 mmol/L; Hemosol B0) a ritmo de 2 L/h. El balance hídrico se deja a juicio del médico. La duración de la HFVVC se mantuvo 96 horas y el filtro se cambió a las 12, 24 y 48 horas para una máxima eficiencia. El circuito se anticoaguló con heparina a 5 UI/kg/h. Además se tomaron muestras de la vía aferente al cartucho de HF, de la vía eferente y del líquido ultrafiltrado para medir IL-6, IL-8, IL-1ra, TNF-alfa, Oncostatina M y así hasta 11 marcadores conocidos de inflamación. Análisis de resultados por adscripción a grupos inicial.

Resultados: Se incluyen 80 pacientes en 2 años. Ante tan baja tasa de inclusión, se decidió hacer un análisis intermedio de los resultados obtenidos; tras analizar estos se decidió parar el estudio. Se excluyeron 4 pacientes previamente a la asignación por violación del protocolo quedando 39 pacientes en el grupo control y 37 en el grupo de HFVVC. El foco de origen fue, fundamentalmente,

abdominal y respiratorio y, entre un 36 y 50% eran quirúrgicos. El grupo tratado con HF mostró una peor evolución hacia el FMO según SOFA y esta diferencia, significativa ($p=0,026$), se mantuvo hasta el día 10° tras la inclusión. La tasa de mortalidad a los 14 días fue de 54% en el grupo de HF y 44% en el control, diferencia no significativa ($p=0,49$). El tiempo de ventilación mecánica y el tiempo con catecolaminas fue superior en el grupo tratado con HF. Además, la tasa de fallo renal, medida con el volumen de orina, fue mayor en el grupo tratado con HF. No hubo diferencias en los niveles plasmáticos de las diferentes citoquinas medidas algunas de las cuales aparecieron en el ultrafiltrado en concentraciones de hasta el 35% de la plasmática con una correlación positiva entre concentración en plasma y ultrafiltrado aunque otras no se filtraron (IL-10, receptor soluble de IL-6, MIP-1beta). Los niveles de IL-10 e IL-6 en el momento de la inclusión fueron mayores en los pacientes que fallecieron.

Comentario

Aunque no se trata de un estudio "doble-ciego" no parece que esto introdujera un sesgo sistemático. El estudio está realizado antes de la publicación del artículo de Ronco et al (4) donde se estudiaba el efecto de diferentes tasas de ultrafiltración y donde se concluía que la tasa de ultrafiltrado más eficaz en la sepsis es 35 mL/kg, no obstante este artículo es una prueba más de que la HFVVC a una tasa de ultrafiltrado relativamente baja y con membranas no específicas no es eficaz para prevenir el desarrollo de FMO en la sepsis grave. Una de las cuestiones más criticables del estudio es que la tasa de ultrafiltrado, en función del peso corporal, fue muy diferente para cada paciente. Así, ya que el peso de los pacientes tratados con HF fue de

80±13 kg se puede estimar que fueron tratados con una tasa de ultrafiltrado de entre 20 y 33 ml/, una diferencia excesivamente amplia como para asumir que el tratamiento fue homogéneo. En cualquier caso, la tasa media de ultrafiltrado fue de 23 mL/kg/H lo que está muy por debajo de la que ha demostrado ser más eficaz en los ensayos dosis-respuesta. La tasa de mortalidad, aunque mayor para el grupo de HF, no fue significativa, probablemente por un poder de contraste muy bajo, no expresado en los resultados. Con un tamaño muestral de 400 pacientes probablemente la diferencia habría sido significativa.

Una de las cuestiones a plantear es si la aplicación de HF con ese esquema pero con otro tipo de membranas, por ejemplo poliacrilonitrilo (AN 69), hubiera tenido una respuesta clínica más favorable ya que este último tipo de membranas tiene una capacidad absorbente mucho mayor. Los datos del estudio hacen sospechar que la HF, aunque pudiera ser eficaz para aclarar del plasma sustancias proinflamatorias en cierta cantidad, también tiene efectos deletéreos por sí misma como se observa de la peor respuesta clínica de los pacientes tratados con HF, de hecho, podría ser que la HF eliminase citoquinas "protectoras" de pequeño tamaño.

Por fin, resulta sorprendente que un ensayo realizado en el año 2000 se publique con 9 años de retraso y hace dudar sobre si los resultados del estudio son reproducibles 10 años después con los avances terapéuticos que se han

producido en este lapso de tiempo. Tras este ensayo, no parece haber razón alguna para aplicar HFVVC de forma precoz en pacientes con sepsis y ausencia de disfunción renal.

Bibliografía

1. Honore PM, Jamez J, Wauthier M, et al: Prospective evaluation of short-term, highvolume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. Crit Care Med 2000; 28:3581-3587. ([Pubmed](#))
2. Kellum JA, Song M, Venkataraman R: Hemoadsorption removes tumor necrosis factor, interleukin-6, and interleukin-10, reduces nuclear factor-kappaB DNA binding, and improves short-term survival in lethal endotoxemia. Crit Care Med 2004; 32:801-805. ([Pubmed](#))
3. Didier Payen D, Mateo J, Cavaillon JM et al. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis. A randomized controlled trial. R4. Crit Care 2009;37:1-8. ([Pubmed](#))
4. Ronco C, Bellomo R, Homel 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 ([Pubmed](#))

Correspondencia al autor

Santiago García del Valle
sgarcia@fhacorcon.es
 Jefe de Unidad. Unidad de Anestesia y Reanimación.
 Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid.

[Publicado en AnestesiaR el 3 de marzo de 2009](#)