

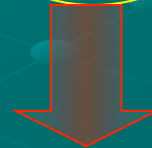
# Terapia Reemplazo Renal

Campolo Girard, Vicente  
Nefrología

- La necesidad de terapia de reemplazo renal (RRT) en pacientes con la injuria renal aguda (AKI) es un problema común y creciente en la UTI.<sup>1-3</sup>

- Sepsis:

- principal causa de AKI



comúnmente se desarrolla como parte de disfunción orgánica múltiple

- A pesar de avances en las técnicas de depuración la **mortalidad** asociada a **AKI** persiste siendo **alta**.

- Índice de mortalidad hospitalaria e/

- **30 %** aprox en AKI inducida por drogas

- **90 %** AKI en contexto de MODS severo.<sup>5</sup>

- Independiente de la enfermedad subyacente, AKI:

- aumenta el riesgo de muerte,

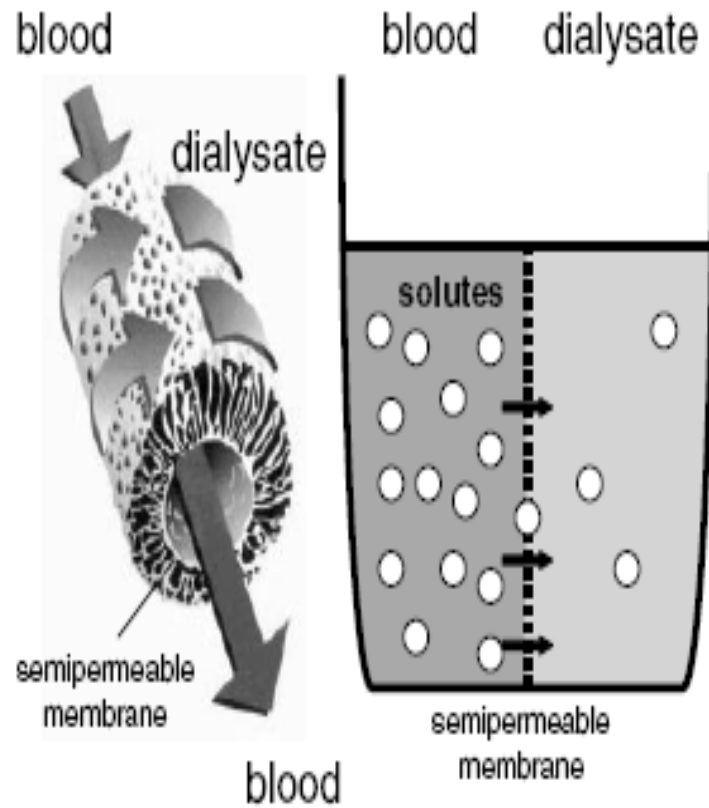
- contribuye a la morbi - mortalidad en hospital.<sup>6,7</sup>

- Uremia y el requerimiento de RRT en pacientes críticamente enfermos causan frecuentemente complicaciones (pueden agravar la condición subyacente):
  - Hemorragias
  - Inadecuada remoción de fluido
  - Depleción de volumen intravascular
  - Mayor sensibilidad a infecciones.
- El manejo de AKI en la UCI representa un gran desafío para nefrólogos e intensivistas

# Modalidades de Dialisis

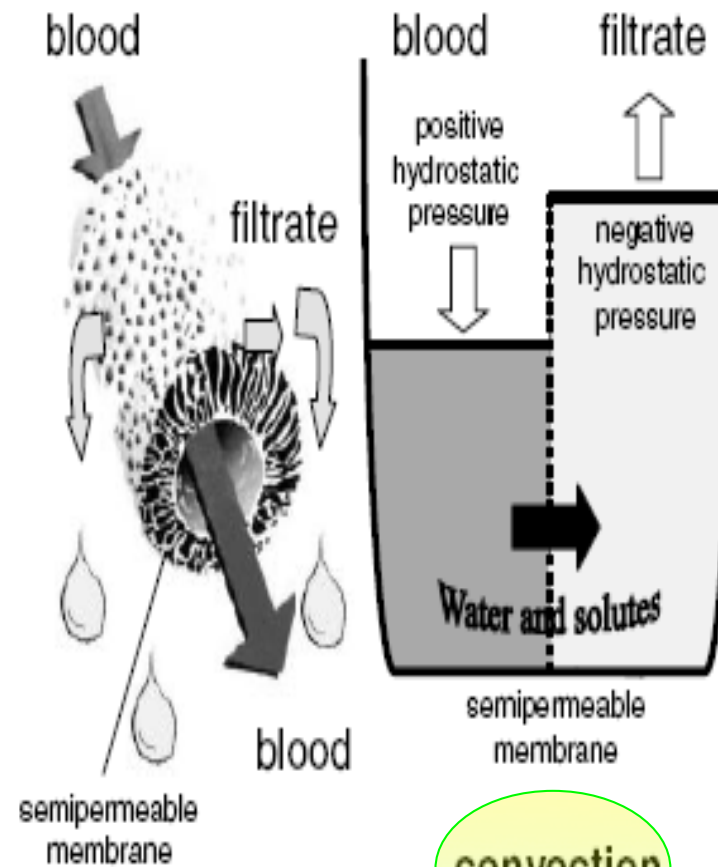
- Hemodiálisis intermitente (IHD):
  - Todavía modalidad utilizada con mayor frecuencia.
  - Problema: no tolerada en inestabilidad hemodinámica severa.
  - Principio de transporte de soluto: difusión
- RRT continuo (CRRT):
  - Kramer et al(1977).<sup>9</sup>
  - Hemofiltración venovenosa continua (CVVH)
    - alternativa a la IHD en el paciente crítico
    - mejor tolerado por pacientes hipotensos, y la
    - permite regulación continua del aporte de líquidos y nutricional evitando ciclos alternates de sobrecarga y depleción de volumen.
  - Principio de transporte de soluto: convección

## Hemodialysis



diffusion

## Hemofiltration



convection

FIGURE 1. Principles of solute transport in hemodialysis and hemofiltration.

**Table 1—Major Differences Between IHD and CVVH**

IHD	CVVH
Diffusive transport	Convective transport
High clearance for small molecules	Clearance for small and middle sized molecules
Dialysate production and high dialysate flow required 2–8 h/d, intermittently	Large amounts of substitution fluid in bags required 18–24 h/d, continuously
Technically demanding	Technically less difficult
Personnel with “renal” qualification required	ICU-trained personnel sufficient
Low work load	High work load for 24 h a day
Relatively cheap	Three to five times more expensive
Possible without anticoagulation	Usually continuous anticoagulation required

# IHD

## ● Difusión:

- Principio físico en el que se basa fundamentalmente la hemodialisis
- Solutos atraviesan la membrana siguiendo un gradiente de concentración entre la sangre y el baño de dialisis.
- Cantidad total de soluto transportado por unidad de tiempo ("Clearance"), depende principalmente:
  - peso molecular del soluto,
  - propiedades de la membrana,
  - flujo de baño de dialisis,
  - flujo de la sangre.



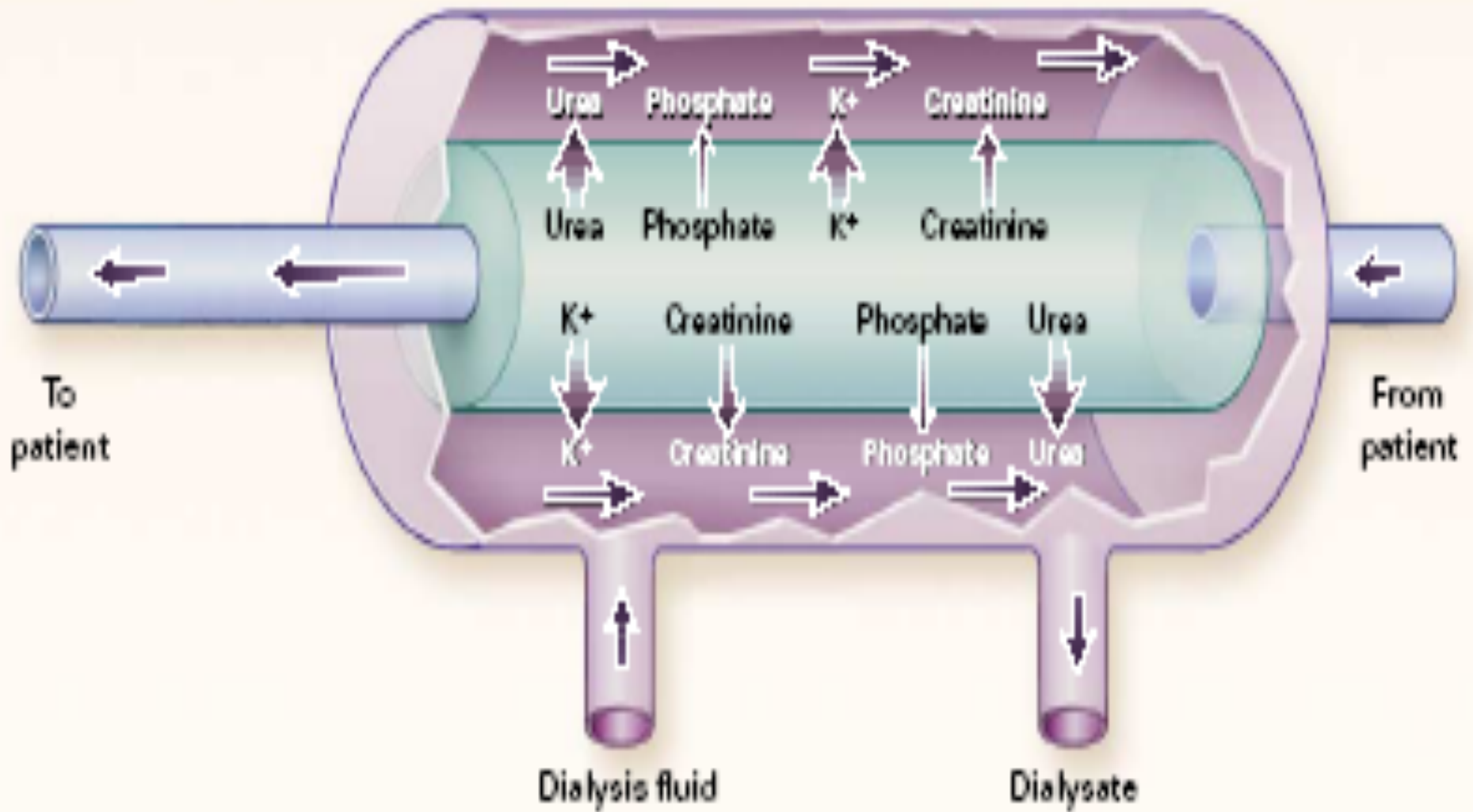
**Naturaleza difusiva de la hemodiálisis + diálisis de alto flujo**

**Hemodiálisis sea muy eficaz para la eliminación de pequeños moléculas**

**Terapia intermitente**

- **Por lo general el flujo del baño de hemodialisis se mantiene en 500 mL / min.**
- **La máquina de diálisis requiere soluciones con electrolitos y buffers para realizar la hemodiálisis.**
- **La hemodiálisis es técnicamente compleja y tiene que ser llevada a cabo por staff de enfermería altamente calificado y capacitada.<sup>10</sup>**

# Hemodialysis

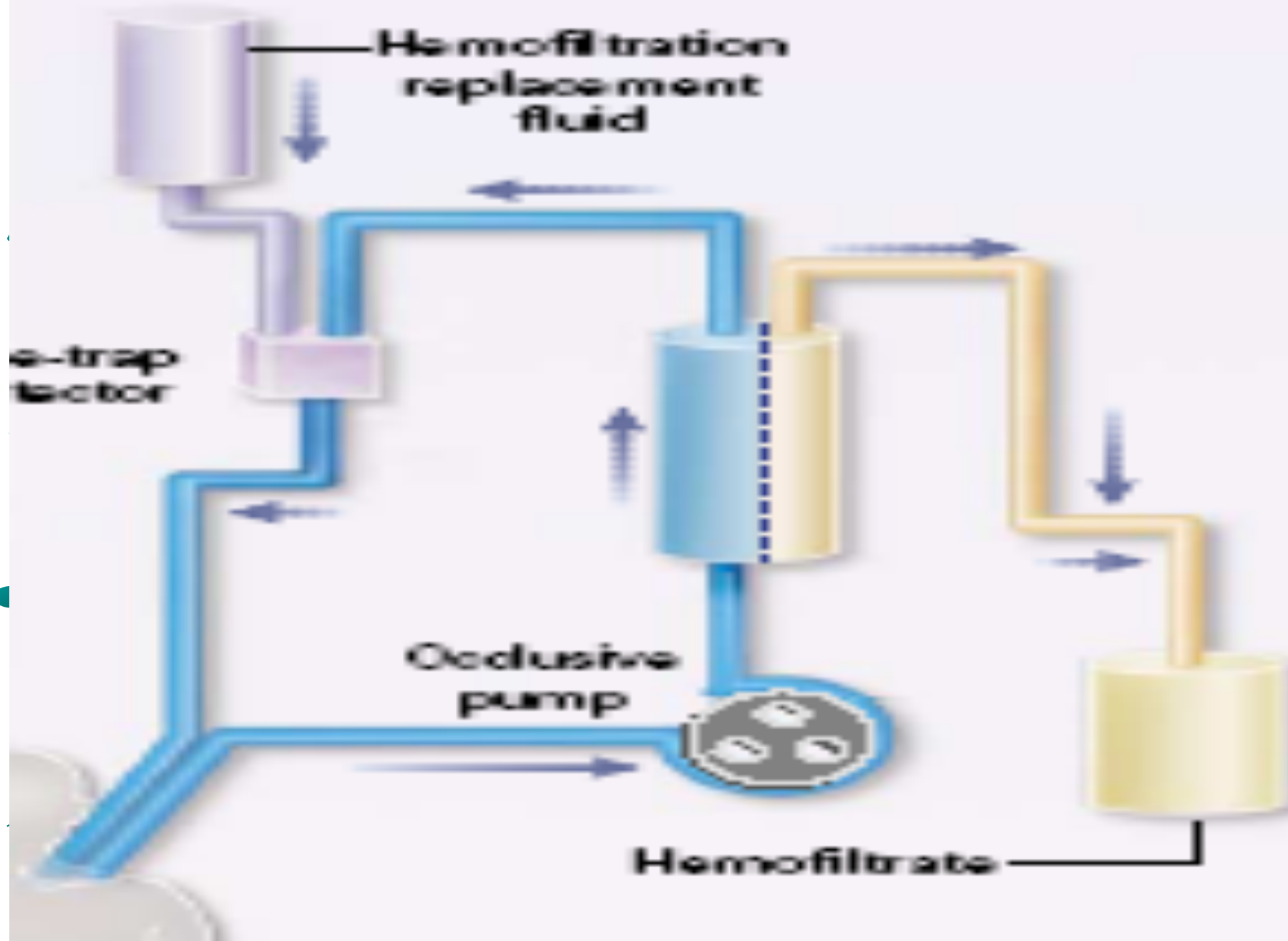


# HVVC

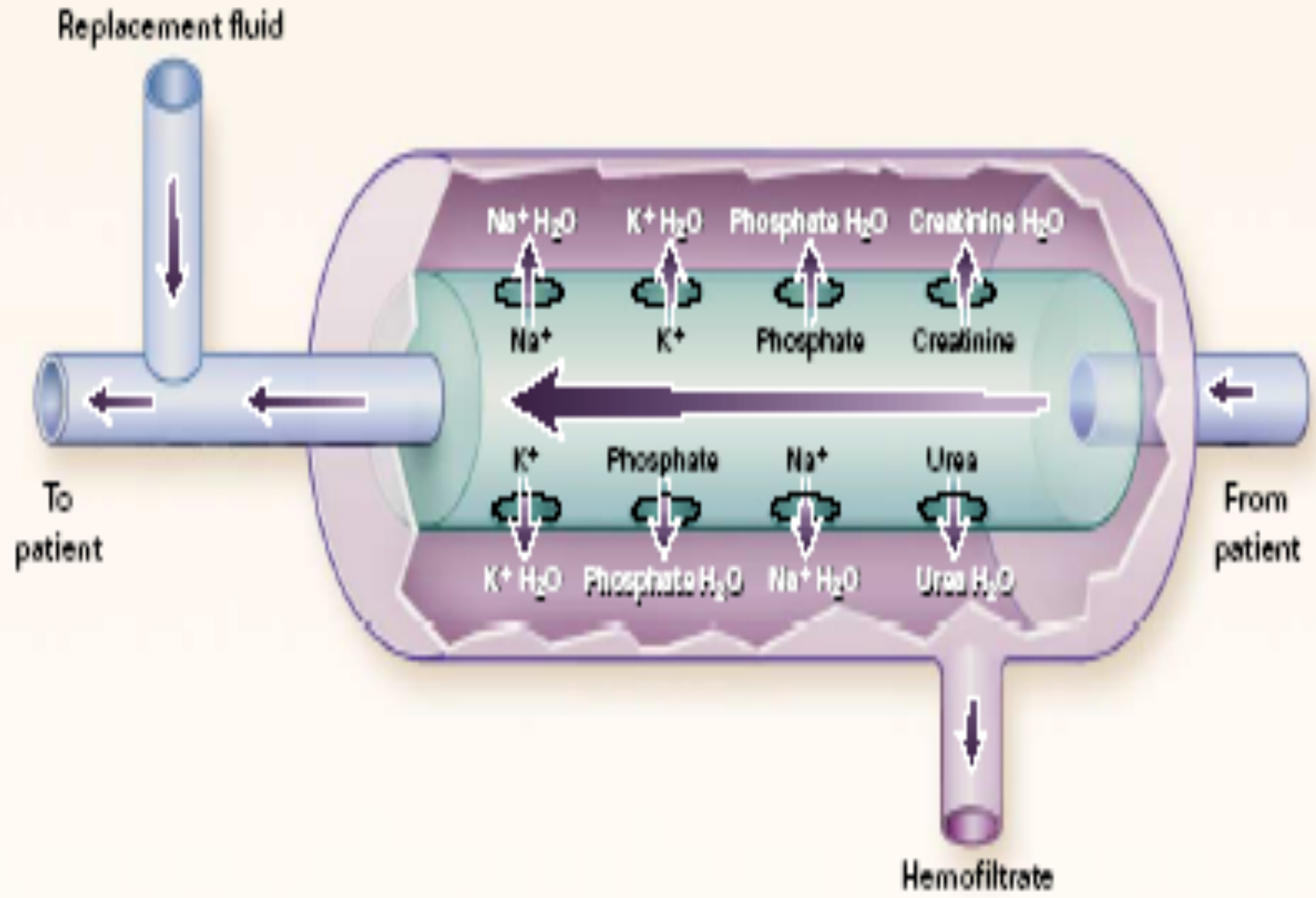
## ● Convección

- filtración del agua plasmática
- remoción pequeñas y medianas moléculas disueltas en el plasma.
- Transporte
  - NO DEPENDE del tamaño *siempre y cuando* el peso molecular sea menor que el “punto de corte” de la membrana.
  - Cantidad total de soluto transportado por unidad de tiempo SOLO DEPENDE:
    - Cantidad de plasma *ultrafiltrado*.
    - *Coefficiente de permeabilidad* de la membrana.
- El volumen ultrafiltrado es continuamente sustituida por fluidos de restitución.
- Hemofiltración es técnicamente más fácil de realizar que la hemodiálisis y puede realizadas por personal de enfermería entrenado en UTI
- **Menor clearance de pequeñas moléculas por unidad de tiempo** en comparación con métodos difusivos
- Generalmente tiene que ser realizada en forma continua durante 18 a 24 horas por día por lo menos, con tasas de ultrafiltración de 1 a 3 L / h.  
Puede ser utilizada intermitentemente cuando se utilizan tasas de ultrafiltración mas altas.

# Continuous Venovenous Hemofiltration



# Hemofiltration



**Table 2—Indications for RRT in the ICU\***

Indications	Description
Renal	
Uremia	Azotemia Neuropathy, myopathy Encephalopathy (unexplained decline in mental status) Pericarditis
Overload of fluids	Volume removal Pulmonary edema Oliguria with < 200 mL of urine output in 12 h Anuria with < 50 mL urine output in 12 h
Electrolytes	Hyperkalemia ( $K^+ > 6.5$ mmol/L) Sodium abnormalities
Acid-base	Metabolic acidosis ( $pH < 7.0$ )
Intoxications	With dialyzable toxin
Nonrenal	Allowing administration of fluids and nutrition Hyperthermia Severe hemodynamic instability in severe sepsis? Elimination of inflammatory mediators in sepsis?

\*Renal indications can be memorized by the vocals A, E, I, O, and U.

## ● Inicio "precoz" o "tardío".??

### ■ Inicio temprano evitaría:

- los severos efectos de la uremia sobre diferentes funciones biológicas
- trastornos graves en el control metabólico
- efectos adversos de la AKI

- Estudios no aleatorios ni retrospectivos (16, 17) han sugerido que tanto el **inicio precoz como la alta tasa de ultrafiltración mejoran la sobrevida y la recuperación de la función renal**

- Impacto de la hemofiltración isovolumétrica precoz en shock séptico oligúricos
  - CVVH
  - único criterio de injuria renal aguda fue oliguria persistente durante 24 hs, independientemente de valores de urea y creatinina sérica.
  - **mejor supervivencia a los 28 días**
- Dos estudios de alta calidad prospectivos y aleatorios (19, 20) AKI en pacientes críticos
  - dosis más altas de TRR
    - **mejor control urémico**
    - **mejora de la supervivencia**
    - Media de concentración de urea en pacientes que sobrevivió fue menor que en el grupo de óbitos
- Inicio temprano CVVH sólo se ha investigado sistemáticamente en un ensayo:
  - Estudio aleatorio, 21 pacientes principalmente quirúrgicos con AKI oligúrica, con baja incidencia de sepsis
  - **No** pudo ser demostrado **mejoría en la supervivencia ni la recuperación de la función renal** a los 28 días mediante una alta tasa de ultrafiltración o el inicio temprano de hemofiltración
  - Severidad de la enfermedad era demasiado baja para demostrar una diferencia significativa entre los "precoz" vs "tardío"??



- Hemofiltración profiláctica en ausencia de prueba de daño renal
  - ineficaz en trauma y shock séptico sin disfunción renal.
  - TRR no iniciarse hasta exista una elevación en la concentración de solutos urémicos u oliguria.
- No hay una clara evidencia respecto al momento en el que debe iniciarse TRR, decisión debe que hacerse sobre una base individual para cada paciente.

● La AKI y las alteraciones metabólicas asociadas aumentan el riesgo de complicaciones extra renales severas.

**Inicio de TRR no debe ser retrasado en los paciente con AKI severa, rápidamente evolutiva, y en formas oligúricas**

# Dosis de TRR

- En diálisis crónica, la dosis de TRR tiene un importante impacto en la morbilidad y la mortalidad a largo plazo. La dosis de TRR
- Jugaría un rol importante en el outcome de pacientes con AKI.<sup>24</sup>

- Mediciones exactas de la dosis aplicada de TRR en la UCI tienen limitaciones.
- $Kt / V$  (clearance de solutos [K] multiplicado por el tiempo [t] es igual al volumen de distribución del soluto [V])
  - índice de eficacia en diversos métodos de diálisis continua 25
- Hemofiltración: la dosis aplicada es igual a la tasa de ultrafiltración.
  - Hemofiltración arteriovenosa continua (CAVH) mayor tasa de mortalidad en comparación a CVVH
    - "inadecuada" dosis de sólo 12 a 15 L ultrafiltración por día en CAVH.26
  - CVVH: requiere una tasa de UF de al menos 1,5 L / h para controlar las concentraciones de urea, creatinina y acidosis metabólica.27
    - El  $Kt / V$  correspondiente se calculó en 0,8.
- Un análisis 28 retrospectivo de gran magnitud sugiere que los pacientes con AKI sobrevivieron habían recibido una dosis mayor de TRR intermitente y CRRT que los que habían muerto.

## ● IHD intermitente diaria:

- estudio prospectivo
- mejor control de la uremia y más rápida resolución de AKI que IHD días alternados.
- Hemodiálisis menos frecuente es un factor de riesgo independiente de muerte.

## ● Ultrafiltración

- Ensayo aleatorio, único centro 19
- Tasa de 35 mL/kg/h (Kt/V alrededor de 1,4) se asoció con una índice de supervivencia significativamente mayor respecto a una ultrafiltración 20 mL/kg/h (Kt / V aproximado 0,8).

## ● Hemodiafiltración

- Estudio muy reciente único centro
- beneficio en la supervivencia no pudo ser confirmado mediante el incremento de la ultrafiltración (25 mL/kg/h), pero si añadiendo una dosis de diálisis de 18 mL/kg/h utilizando CVVHDF

## ● Conclusión:

- el aumento de la dosis de TRR puede:
  - reducir la tasa de complicaciones urémicas
  - mejorar el outcome de las pacientes con AKI
- También han sido obtenidos resultados negativos con el aumento de la dosis.
- Dosis óptima de TRR en pacientes críticos con AKI determinada en estudios multicéntricos más grandes. TRR intensiva mayor dosis reduce la mortalidad??
  - IHD indicada: diariamente por 3 o 4 horas/día ??
  - CVVH : ultrafiltración 35 mL/kg/h durante 24 h al día ??
  - El **subtratamiento debe evitarse**

# *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

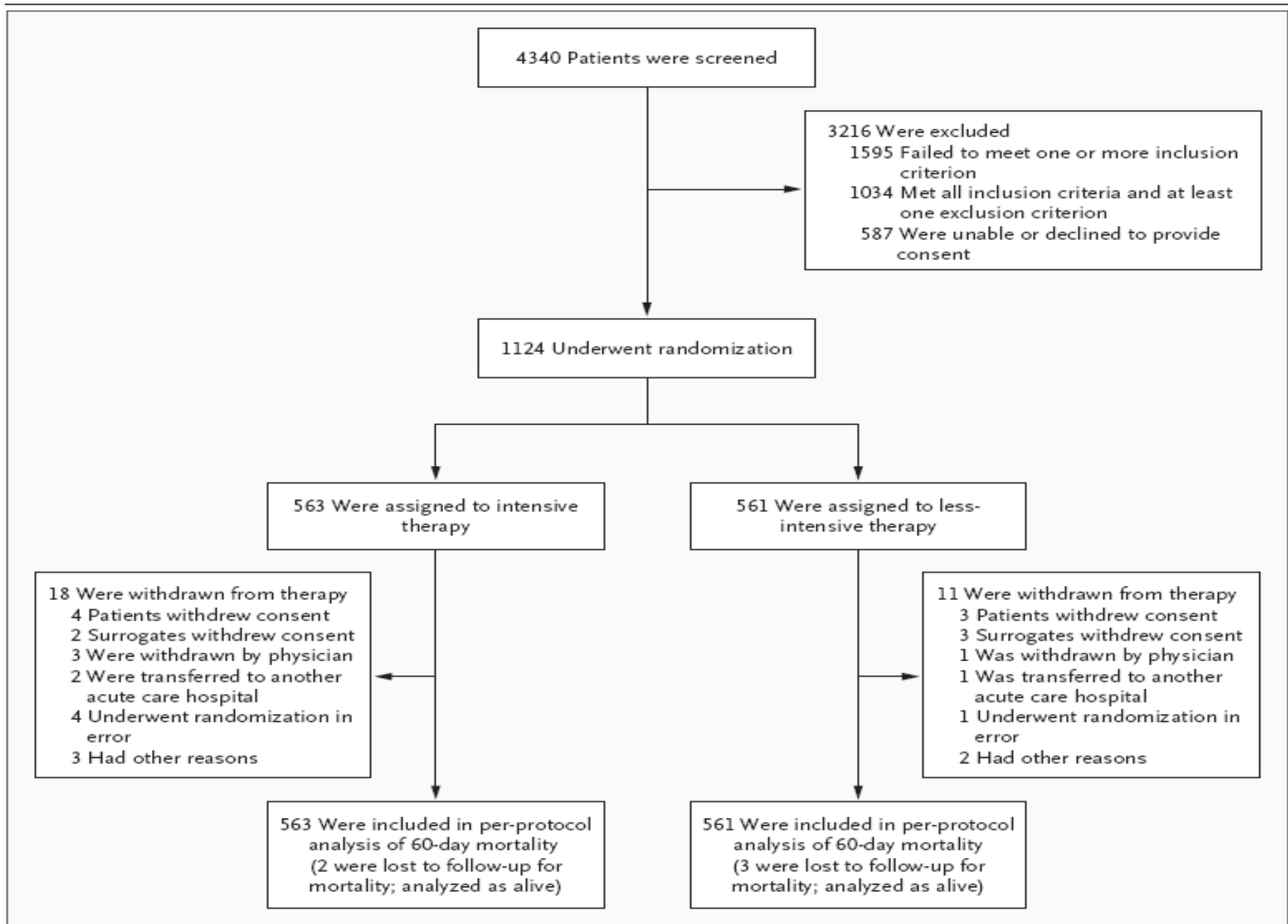
## Intensity of Renal Support in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury

The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network\*

### **Tratamiento renal sustitutivo intensivo en pacientes críticos con injuria renal aguda:**

- **no disminuyó la mortalidad,**
- **no mejoró la recuperación de la función renal**
- **no redujo la tasa de FMO extra renal**  
**en comparación con terapia menos intensiva (IHD**  
**trisemanal y CRRT a 20 ml/kg/hora.**

- Trabajo prospectivo, multicéntrico, randomizado, grupos paralelos de 2 estrategias de TRR en pacientes críticos AKI
- Pacientes:
  - adultos gravemente enfermos (18 años o más).
  - Lesión renal aguda clínicamente compatible con necrosis tubular aguda y con requerimiento de terapia de reemplazo
  - fallo de uno o más órganos extra renales y/o sistemas ([SOFA]  $\geq$  2 [rango, 0 a 4, con una puntuación más alta indicando más grave disfunción de órganos]) o sepsis.
  - NO pacientes que hubieran recibido más de una sesión de hemodiálisis intermitente o sostenida de baja eficiencia o más de 24 horas de terapia continua de reemplazo renal antes de la randomización.
  - Asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos de tratamiento. Aleatorización se estratificó según la base del SOFA cardiovascular (0 a 2 vs 3 a 4) 22 y por la presencia o ausencia de oliguria (definida como  $<20$  ml/hora durante  $> 24$  horas).



**Figure 1. Enrollment, Randomization, and Follow-up of Study Patients.**



**Table 2. Management of Renal-Replacement Therapy (RRT) during the Therapy Phase.\***

Characteristic of Therapy	Intensive Strategy (N = 563)	Less-Intensive Strategy (N = 561)
<b>Any RRT</b>		
Days of therapy — no./patient	13.4±9.6	12.8±9.3
Treatments provided — no.	6681	4921
<b>Intermittent hemodialysis</b>		
Treatments provided — no.	3241	1836
Treatments/patient — no.	9.3±7.1	5.5±3.7
Treatments/wk — no. (95% CI)†	5.4 (5.2–5.6)	3.0 (2.8–3.1)
Days between treatments — no. (95% CI)†	1.1 (1.1–1.2)	2.1 (2.0–2.2)
Duration of session — hr		
Median	4.0	4.0
Interquartile range	3.3–4.5	3.5–4.5
Blood flow — ml/min	360±59	360±62
Dialysate flow — ml/min	730±123	710±135
Net ultrafiltration — liters/treatment	1.7±1.2	2.1±1.4
Anticoagulant — no. of treatments (%)		
None	2148 (66.3)	1184 (64.5)
Heparin	949 (29.3)	585 (31.9)
Other	144 (4.4)	67 (3.6)
Blood urea nitrogen — mg/dl		
Predialysis	45±25	70±33
Postdialysis	16±12	25±15
Kt/V <sub>urea</sub>		
First treatment	1.13±0.31	1.13±0.32
Subsequent treatments	1.32±0.37	1.31±0.33
Average value ≥1.2 — no./no. with data (%)	199/297 (67.0)	184/266 (69.2)
<b>Sustained low-efficiency dialysis‡</b>		
No. of treatments provided	222	77
No. of treatments/patient	6.2±4.7	2.9±2.7
Duration of sessions — hr		
Median	8.1	8.3
Interquartile range	6.8–12.0	7.0–12.0
Blood flow — ml/min	220±45	210±40
Dialysate flow — ml/min	250±121	240±102
Net ultrafiltration — liters/treatment	1.3±1.4	1.4±1.6
Anticoagulant — no. (%)		
None	131 (58.7)	53 (68.8)
Heparin	72 (32.3)	23 (29.9)
Other	20 (9.0)	1 (1.3)

**Table 2. (Continued.)**

<b>Characteristic of Therapy</b>	<b>Intensive Strategy (N= 563)</b>	<b>Less-Intensive Strategy (N= 561)</b>
<b>Continuous venovenous hemodiafiltration</b>		
Treatments provided — no.	3178	2789
Days of therapy — no./patient	7.8±6.4	7.3±5.9
Daily duration of therapy/patient — hr		
Median	20.9	21.0
Interquartile range	13.0–23.7	13.0–24.0
Blood flow — ml/min	150±33	140±40
Dialysate flow — ml/hr	1410±346	820±250
Replacement flow — ml/hr	1390±316	830±249
Net ultrafiltration — ml/hr	130±135	130±189
24-hr effluent volume — liters	49.6±22.4	30.5±14.3
Effluent flow — ml/kg/hr		
Prescribed	36.2±3.8	21.5±4.3
Delivered	35.8±6.4	22.0±6.1
Mean daily BUN — mg/dl	33±18	47±23
Anticoagulant — no. of treatments (%)		
None	1736 (54.6)	1666 (59.7)
Heparin	645 (20.3)	530 (19.0)
Citrate	649 (20.4)	495 (17.7)
Other	148 (4.7)	98 (3.5)
Percent of prescribed dose of therapy delivered	89±39	95±35
<b>Isolated ultrafiltration</b>		
No. of treatments	40	219
Net ultrafiltration — liters/treatment	2.1±1.3	2.7±1.0

## ● Ambos grupos de tratamiento:

- Pacientes hemodinamicamente estables (SOFA 0 – 2)  
**hemodialisis intermitente**
- Pacientes hemodinamicamente inestables (SOFA 3 – 4)  
**hemodiafiltración venovenosa continua o hemodialisis sostenida de baja eficacia** (lenta prolongada a bajo flujo)

## ● Estrategias:

### ■ Tratamiento Intensivo:

- HDI y dialisis lenta de baja eficacia: 6 veces/semana
- HDFVVC: flujo 35 ml/kg/hora

### ■ Tratamiento menos intensiva:

- HDI y DLBE: 3 veces/semana
- HDFVVC: flujo 20 ml/kg/hora

- $Kt / V_{urea}$  (Índice de la dosis de diálisis, K: clearance de urea del dializador; t: duración de la diálisis; V: volumen de distribución de urea): 1,2 a 1,4 por cada sesión

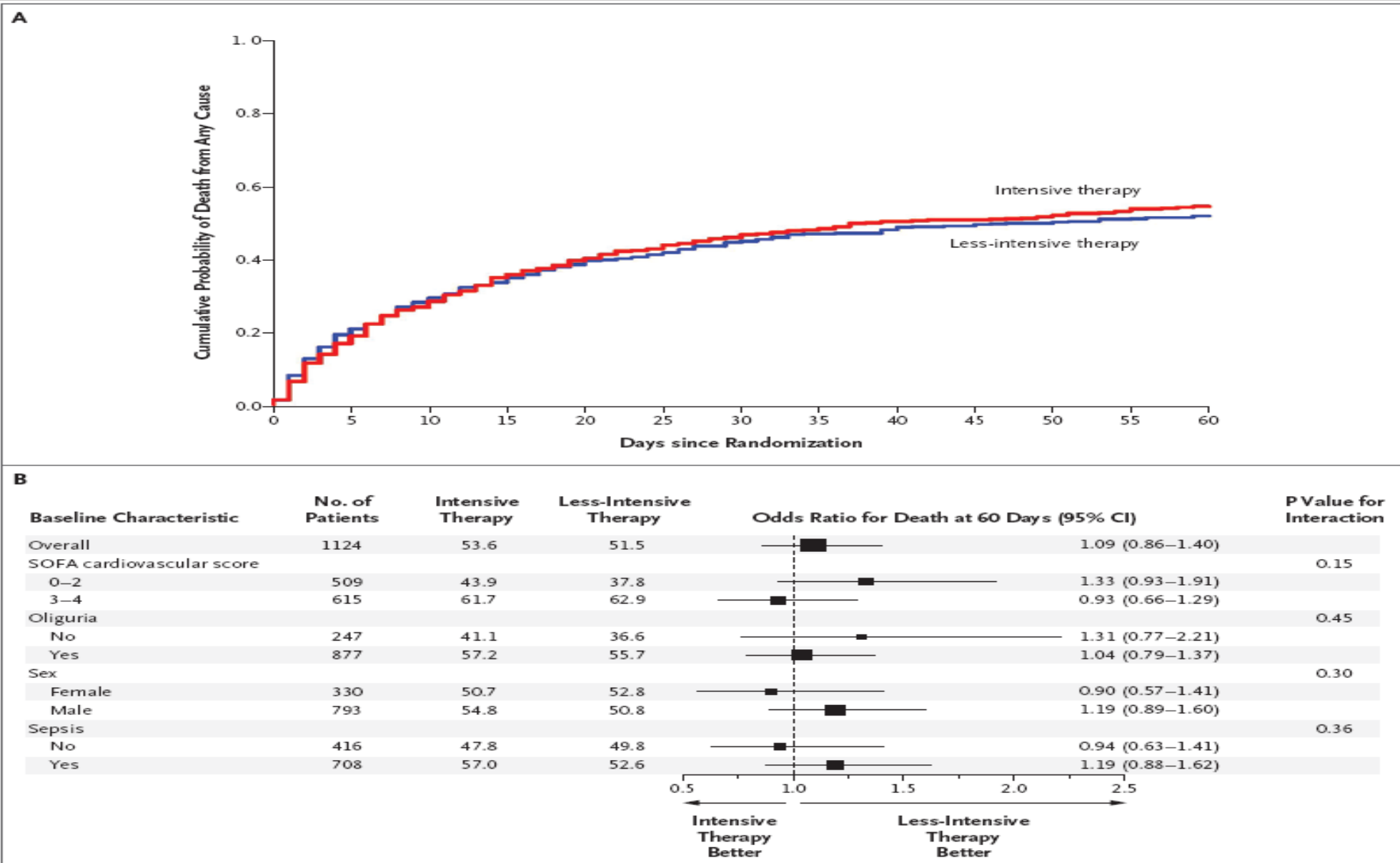
- Si sobrecarga grave de volumen, los pacientes que recibieron terapia intermitente sometidos a UF en los días que no dializó

## End Points:

- End point primario: **muerte** de cualquier causa de los 60 días.
- End point secundarios:
  - Muerte intra hospital
  - Recuperación de la función renal (definida como la falta de necesidad de continuar con la diálisis, con un clearance de creatinina mínimo de 20 ml/minuto).
    - Completa: creatinina sérica era no más de 0,5 mg/dL por encima del valor de referencia
    - Parcial: más de 0,5 mg/dL por encima del valor de referencia, pero el paciente no dependientes de diálisis.
  - Duración de terapia de reemplazo renal
  - Tiempo de estadía UCI y hospital
  - Días libres de fallo extra renal (días con SOFA 0 a 2),
  - Regreso a anterior situación de vivienda
  - Sin requerimiento de diálisis, 60 días

**Table 3. Primary and Secondary Outcomes.\***

Outcome	Intensive Strategy (N= 563)	Less-Intensive Strategy (N= 561)	Odds Ratio or Mean Difference (95% CI) <sup>†</sup>	P Value
Death from any cause by day 60 — no. (%)	302 (53.6)	289 (51.5)	1.09 (0.86 to 1.40)	0.47
In-hospital death — no. (%)	288 (51.2)	269 (48.0)	1.15 (0.90 to 1.47)	0.27
Discharged to home, off dialysis, by day 60 — no./no. with data (%)	88/560 (15.7)	92/561 (16.4)	0.95 (0.68 to 1.32)	0.75
Recovery of kidney function by day 28 — no./no. with data (%) <sup>‡</sup>			0.03 (0.02 to 0.07)	0.24
Complete	85/553 (15.4)	102/555 (18.4)		
Partial	49/553 (8.9)	50/555 (9.0)		
None	419/553 (75.8)	403/555 (72.6)		
RRT-free days through day 28	6.0±0.4	7.0±0.4	-0.9 (-1.9 to 0.1)	0.07
Hospital-free days through day 60	11.0±0.7	13.0±0.7	-1.9 (-3.9 to 0.0)	0.053
ICU-free days through day 60	18.7±0.9	20.1±0.9	-1.5 (-4.0 to 1.0)	0.25
Organ-failure-free days through day 14, according to SOFA organ- system score				
Cardiovascular	7.4±0.2	7.4±0.2	0.0 (-0.6 to 0.5)	0.94
Respiratory	7.1±0.2	7.2±0.2	-0.1 (-0.8 to 0.5)	0.71
Liver	8.8±0.2	8.7±0.2	0.0 (-0.6 to 0.7)	0.91
Coagulation	9.0±0.2	9.1±0.2	0.0 (-0.6 to 0.6)	0.95
Central nervous system	7.1±0.2	7.2±0.2	-0.1 (-0.7 to 0.6)	0.89



**Figure 2.** Kaplan–Meier Plot of Cumulative Probabilities of Death (Panel A) and Odds Ratios for Death at 60 Days, According to Baseline Characteristics (Panel B). Panel A shows the cumulative probability of death from any cause in the entire study cohort. Panel B shows odds ratios (and 95% confidence intervals [CI]) for death from any cause by 60 days in the group receiving the intensive treatment strategy as compared with the group receiving the less-intensive treatment strategy, as well as P values for the interaction between the treatment group and baseline characteristics. P values were calculated with the use of the Wald statistic. Higher Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scores indicate more severe organ dysfunction. There was no significant interaction between treatment and subgroup variables, as defined according to the prespecified threshold level of significance for interaction ( $P=0.10$ ). Sex was not recorded for one patient receiving less-intensive therapy.

**Table 4. Summary of Complications Associated with Study Therapy.\***

Event	Intensive Strategy (N = 563)	Less-Intensive Strategy (N = 561)	P Value
	<i>no. of patients (%)</i>		
Any serious adverse event†	287 (51.0)	280 (49.9)	0.72
Not related to study therapy	207 (72.1)	202 (72.1)	
Possibly or probably related to study therapy	48 (16.7)	51 (18.2)	
Definitely related to study therapy	32 (11.1)	27 (9.6)	
Nonfatal only‡	137 (47.7)	128 (45.7)	
Catheter-related complications			
Insertion-related complications	28 (5.0)	31 (5.5)	0.68
Late catheter-related complications	48 (8.5)	38 (6.8)	0.27
Hypotension			
Requiring vasopressor support	81 (14.4)	56 (10.0)	0.02
Requiring discontinuation of treatment	55 (9.8)	49 (8.7)	0.55
Requiring other intervention	212 (37.7)	168 (29.9)	0.006
Other treatment-related complications			
Any nonhypotensive complication	216 (38.4)	194 (34.6)	0.19
Electrolyte disturbance	144 (25.6)	116 (20.7)	0.05
Hypokalemia	42 (7.5)	25 (4.5)	0.03
Hypophosphatemia	99 (17.6)	61 (10.9)	0.001
Other	99 (17.6)	85 (15.2)	0.27