



# Revista Colombiana de Anestesiología

## Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



### Breves de la academia

## Comentario sobre «Incidence of postoperative death and acute kidney injury associated with i.v. 6% hydroxyethyl starch use: Systematic review and meta-analysis»



### Comment on «Incidence of postoperative death and acute kidney injury associated with i.v. 6% hydroxyethyl starch use: Systematic review and meta-analysis»

Daniel Rivera-Tocancipá<sup>a,\*</sup>, Jesús Hernán Tovar-Cardozo<sup>b</sup>, Luis David Garcés<sup>c</sup>,  
Jaime Andrés Salcedo<sup>c</sup> y Diego Andrés Galeano<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Anestesiología, Docencia asociada, Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana, Neiva, Colombia

<sup>b</sup> Anestesiología, Docencia asistente, Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana, Neiva, Colombia

<sup>c</sup> Residencia nivel II de Anestesiología y Reanimación, Universidad Surcolombiana, Neiva, Colombia

### Descripción

Este artículo de Gillies et al. (2014)<sup>1</sup> intenta buscar respuesta a la utilización de hidroxietil almidón (HES) 6% en el paciente quirúrgico y su posible relación con el aumento de la mortalidad a 30 días (desenlace primario), la aparición de lesión renal aguda (AKI) y el requerimiento de soporte dialítico, aspectos a los cuales se asocia en el paciente de cuidados intensivos, especialmente el séptico. Para ello diseñaron una revisión sistemática de la literatura desde 1946, escogiendo aquellos ensayos que comparaban HES 6% con otras soluciones de reanimación. Seleccionaron finalmente 19 ensayos clínicos aleatorizados y obtuvieron 1.567 pacientes con los cuales realizaron un metaanálisis.

No se encontraron diferencias en pacientes quirúrgicos con uso de HES 6% versus otro tipo de fluidos ni en mortalidad con DR 0,00 (IC 95%: 0,02-0,02), ni en requerimiento de soporte dialítico con DR 0,01 (IC 95%: 0,04-0,02) ni en lesión renal aguda con DR 0,02 (IC 95%: 0,02-0,06).

Al no encontrarse beneficio adicional del uso de HES 6%, y dado el costo, no recomiendan su uso en el paciente quirúrgico.

### Apreciación crítica

#### Metodología

Aplicando los criterios PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)<sup>2</sup>, observamos que no describen el riesgo de sesgo de los estudios individuales. No presentan análisis adicionales sobre resultados pero concluyen que los «HES 6% no mostraron beneficio adicional», sin ser este un objetivo del estudio. No reportan los medios de financiación, pero, en la declaración de intereses, describen que los autores han recibido honorarios o donaciones de empresas relacionadas con el debate de uso de los HES. El *Funnel Plot* para el desenlace principal demuestra una reducida probabilidad

\* Autor para correspondencia. Universidad Surcolombiana, Facultad de Salud. Calle 9 Carrera 14. Neiva, Colombia.

Correo electrónico: [riverato@hotmail.com](mailto:riverato@hotmail.com) (D. Rivera-Tocancipá).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2015.11.008>

0120-3347/© 2016 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

de sesgo de publicación. El método es claro y se limita a HES al 6% (índice de sustitución molar de 0,4 y 0,42) y población adulta, eliminando la posibilidad de otros tipos de HES. La definición de lesión renal aguda (AKI) fue determinada de manera diferente en los estudios seleccionados: algunos no describían criterios, otros usaron los criterios AKIN (Acute Kidney Injury Network) y otros los criterios RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss y End Stage Kidney Disease). En la versión online del artículo, aclaran que se requeriría de un ensayo clínico con aproximadamente 19.000 pacientes para demostrar beneficios de los HES<sup>3</sup>. Este estudio excluyó a pacientes neuroquirúrgicos, quemados, de trasplantes y obstétricas.

## Resultados

### Mortalidad

Describen más del doble de mortalidad cuando no se usa HES (5,9 vs. 2,8%) y no es fácil entender por qué concluyen que no hay diferencias estadísticas. Aplicando una tabla de contingencia, como si todos los individuos fuesen de un mismo estudio (hay mínima heterogenicidad según describen con la prueba I<sup>2</sup>), la reducción absoluta del riesgo muestra una disminución significativa de mortalidad en el grupo HES: DR: 0,031, RR 0,47; IC 95%: 0,27-0,79, con reducción del riesgo del 53% al utilizar HES 6%. Así, queda duda sobre el verdadero valor de los resultados para mortalidad (tabla 1).

AKI: en el grupo HES la incidencia de daño renal fue 5,4 versus el 3,6% del grupo de otros líquidos. Al aplicar los resultados en una tabla de contingencia, encontramos que hay mayor incidencia de lesión renal aguda en el grupo HES, sin diferencias estadísticamente significativas: DR -0,018 (RR: 1,51; IC 95%: (0,6-3,8) (tabla 2).

Requerimiento de terapia de reemplazo renal (TRR): los resultados entre los grupos son casi iguales y, evidentemente, no hay diferencias ni clínicas ni estadísticas. DR -0,0009 (RR: 1,0 IC 95%: 0,2-4,15) (tabla 3).

**Tabla 1 – Resultados: desenlace mortalidad**

| Grupo                              | N.º de pacientes | %   |
|------------------------------------|------------------|-----|
| Total pacientes otros fluidos      | 776              |     |
| Fallecidos del grupo otros fluidos | 46               | 5,9 |
| Total pacientes grupo HES          | 685              |     |
| Fallecidos del grupo HES           | 19               | 2,8 |

Fuente: autores.

**Tabla 2 – Resultados: desenlace lesión renal aguda**

| Grupo                                 | N.º de pacientes | %   |
|---------------------------------------|------------------|-----|
| Total pacientes otros fluidos         | 197              |     |
| Pacientes con AKI grupo otros fluidos | 7                | 3,6 |
| Total pacientes grupo HES             | 204              |     |
| Pacientes con AKI grupo HES           | 11               | 5,4 |

Fuente: autores.  
AKI: lesión renal aguda.

**Tabla 3 – Resultados: desenlace terapia de reemplazo renal**

| Grupo                                 | N.º de pacientes | %   |
|---------------------------------------|------------------|-----|
| Total pacientes grupo otros fluidos   | 223              | 1,8 |
| Pacientes con TRR grupo otros fluidos | 4                |     |
| Total Pacientes grupo HES             | 212              |     |
| Pacientes con TRR grupo HES           | 4                | 1,9 |

Fuente: autores.  
TRR: terapia de reemplazo renal.

## Discusión

El debate sobre el uso de coloides vs. cristaloides no termina<sup>4</sup>. Los estudios que defendían los almidones presentados por Boldt<sup>5</sup> terminaron con errores metodológicos, duplicidad y fraude. Luego, ensayos multicéntricos (ensayo clínico 6S – The Crystalloid versus Hydroxyethyl Starch Trial (CHEST)) avivaron el debate y llevaron a la alerta de noviembre del 2013 de la Agencia Europea de Medicamentos (PRAC) que recomendó la suspensión de los HES<sup>6</sup>.

El estudio 6S<sup>7</sup> (Scandinavian Starch in Severe Sepsis and Septic Shock) comparó HES 130/0,42 al 6% versus el acetato de Ringer, reportando mayor mortalidad a 90 días en los pacientes en los que se administró HES, mayor utilización de TRR, transfusiones sanguíneas y sangrado severo. El estudio CHEST<sup>8</sup>, en pacientes críticos, comparó HES 130/0,4 vs. solución salina 0,9%, y no encontró diferencias en la mortalidad a 90 días, pero sí mayor frecuencia de TRR en el grupo HES. Los estudios mencionados presentan cuestionamientos metodológicos: incluyeron a pacientes después de la fase inicial de reanimación, había ausencia de protocolos y objetivos en la administración de fluidos y falta de unificación de criterios para inicio de TRR.

El ensayo CRISTAL (The Colloids Versus Crystalloids for the Resuscitation of the Critically Ill)<sup>9</sup> comparó coloides (gelatinas, dextranos, HES y albúmina) vs. cristaloides (solución salina isotónica, hipertónica o lactato de Ringer), en pacientes sépticos y de trauma en shock hipovolémico, con una mortalidad a 28 días de 25,4 vs. 27% a favor de los coloides, sin diferencia estadísticamente significativa. Se cuestiona lo heterogéneo de los grupos evaluados.

En el paciente quirúrgico, tenemos el metaanálisis de Van der Linden et al.<sup>10</sup> con 2.139 pacientes comparando HES y otro tipo de soluciones, sin encontrar efectos adversos a nivel renal, ni en la transfusión de glóbulos rojos. Se cuestiona la heterogeneidad en los grupos y la variedad de tipos de HES. El metaanálisis de Claude Martin et al.<sup>11</sup>, con 17 ensayos aleatorizados, incluyó a 1.230 pacientes, sin encontrar evidencia de disfunción renal causada por los HES de segunda generación (derivados del maíz).

Los efectos de la fluidoterapia dependen del tipo de fluido, de su cantidad y de las características de los pacientes que los reciben. Hoy se sabe que la membrana basal del endotelio está cubierta por proteoglicanos y glucoproteínas, llamada «capa de glucocalix», que actúan como una segunda barrera para limitar la extravasación de fluidos hacia el espacio intersticial, además de cumplir otras funciones como evitar la adhesión de leucocitos y plaquetas<sup>12</sup>. En el paciente crítico, esta capa suele estar alterada por diferentes mediadores inflamatorios,

favoreciendo la extravasación de proteínas al espacio intersticial y llevando al edema de tejidos y la agregación celular<sup>13</sup>. El paciente quirúrgico suele tener un glicocálix inicialmente intacto.

Los efectos de los HES difieren si derivan de patatas o del maíz, así como de su peso molecular, índice de sustitución molar y patrón de sustitución<sup>14</sup>. Así, los resultados de estudios con «HES», sin especificarlos, no puedan ser extrapolables pues claramente los peores resultados están dados con HES de alto peso molecular e índice de sustitución molar alto.

## Conclusión

La característica del paciente y el tipo de HES utilizado pueden ser los responsables de los resultados controversiales de los estudios.

Persisten falencias de los diseños metodológicos y, principalmente, falta un tamaño de muestra suficiente para demostrar diferencias estadísticas como clínicamente significativas.

Actualmente no hay consenso respecto a la seguridad del uso de HES en el paciente quirúrgico, pero sí un alto costo monetario al compararlos con cristaloides. Por ello, no se puede recomendar el uso de HES hasta tanto no resulten estudios aclaratorios.

## Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

- Gillies MA, Habicher M, Jhanji S, Sander M, Mythen M, et al. Incidence of postoperative death and acute kidney injury associated with i.v. 6% hydroxyethyl starch use: Systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2014;112:25-34.
- Green S, Higgins J. Glossary. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions 4.2.5. The Cochrane Collaboration. 2005 [consultado 19 May 2009]. Disponible en: <http://www.cochrane.org/resources/glossary.htm>
- Weiskopf RB. Hydroxyethyl starches: A tale of 2 contexts: The problem of knowledge. *Anesth Analg*. 2014;119:509-13.
- Raghunathan K, Shaw AD, Bagshaw S. Fluids are drugs: Type, dose and toxicity. *Curr Opin Crit Care*. 2013;19:290-8.
- Lang K, Suttner S, Boldt J, Kumle B, Nagel D. Volume replacement with HES 130/0.4 may reduce the inflammatory response in patients undergoing major abdominal surgery. *Can J Anaesth*. 2003;50:1009-16.
- European Medicine Agency. PRAC recommends suspending marketing authorisations for infusion solutions containing hydroxyethyl-starch. 2013 [consultado 4 Nov 2015]. Disponible en: <http://goo.gl/j6w5Wk>
- Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2012;367:124-34.
- Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*. 2012;367:1901-11.
- Annane D, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Declere AD, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs. crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: The CRISTAL randomized trial. *JAMA*. 2013;310:1809-17.
- Van der Linden P, James M, Mythen M, Weiskopf RB. Safety of modern starches used during surgery. *Anesth Analg*. 2013;116:35-48.
- Martin C, Jacob M, Vicaute E, Guidet B, van Aken H, Kurz A. Effect of waxy maize-derived hydroxyethyl starch 130/0.4 on renal function in surgical patients. *Anesthesiology*. 2013;118:387-94.
- Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: An improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth*. 2012;108:384-94.
- Lobo DN, Stanga Z, Aloysius MM, Wicks C, Nunes QM, Ingram KL, et al. Effect of volume loading with 1 liter intravenous infusions of 0.9% saline, 4% succinylated gelatin (Gelofusine) and 6% hydroxyethyl starch (Voluven) on blood volume and endocrine responses: A randomized, three-way crossover study in healthy volunteers. *Crit Care Med*. 2010;38:464-70.
- Westphal M, James MF, Kozek-Langenecker S, Stocker R, Guidet B, van Aken H, et al. Hydroxyethyl starches: Different products-different effects. *Anesthesiology*. 2009;111:187-202.