

¿Tiene algún efecto beneficioso el uso de una combinación de líquidos biocompatibles frente a los convencionales en diálisis peritoneal sobre la función renal residual, el transporte peritoneal y los marcadores de inflamación?

Lui SL, Yung S, Yim A, et al. A combination of biocompatible peritoneal dialysis solutions and residual renal function, peritoneal transport, and inflammation markers: a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2012;60:966-75.

Análisis crítico: **María J. Fernández-Reyes¹, M. Auxiliadora Bajo²**

¹ Servicio de Nefrología. Hospital General de Segovia

² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

NefroPlus 2013;5(1):66-9

doi:10.3265/NefroPlus.pre2013.Aug.12210

■ Tipo de diseño y seguimiento

Estudio prospectivo, abierto, multicéntrico, aleatorizado, con seguimiento a 12 meses que compara dos grupos paralelos de pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) que inician diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA). El grupo de estudio se dializa con una combinación de líquidos biocompatibles, y el grupo control, con soluciones convencionales. El objetivo es evaluar si los líquidos biocompatibles aportan algún beneficio en términos de preservación de función renal residual, transporte peritoneal e inflamación local y sistémica.

■ Ámbito



8 centros hospitalarios de Hong Kong.

■ Enmascaramiento



No enmascarado.

■ Ética

Protocolo aprobado por el Comité de Ética de todos los hospitales implicados.

■ Participantes y evaluaciones

Pacientes con ERCA que inician DPCA y que eligen libremente utilizar un sistema de Baxter Healthcare, quedando excluidos aquellos con peso mayor de 75 kg, esperanza de vida < 6 meses o que tienen planificado un trasplante de vivo en < 12 meses. Basalmente se registra edad, sexo, causa de ERCA, comorbilidades, uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), bloqueantes de los receptores de angiotensina II (ARAII) y diuréticos. Las evaluaciones se hacen de manera basal y a los 3, 6, 9 y 12 meses e incluyen: peso, tensión arterial, hemoglobina, bioquímica, proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-PCR), interleucina

6 (IL-6) y adiponectina. En el drenaje nocturno se determinaron IL-6, adiponectina y antígeno cáncer 125 (CA-125). A los 0, 6 y 12 meses se determinó Kt/V urea, test de equilibrio peritoneal (PET), función renal residual (FRR), volumen urinario y ultrafiltración (UF) diaria. Se recogió la incidencia de peritonitis y el tiempo hasta la primera peritonitis.

■ Intervenciones

En el momento inicial, todos los pacientes se dializaban con DPCA con 3 intercambios. El grupo de los líquidos biocompatibles (PEN) se dializó con Physioneal® (glucosa 1,5 %), un intercambio de Nutrineal® (aminoácidos 1,1 %) y un intercambio nocturno de Extraneal® (icodextrina 7,5 %). El grupo de líquidos convencionales se dializó con 3 intercambios diarios de Dianeal®. Durante el período de estudio, si el Kt/V era inferior a 1,7 o había necesidad de aumentar la UF, se aumentaba el número de intercambios en el grupo biocompatible con Physioneal® y en el grupo convencional con Dianeal®.

■ Variables de resultado

Variable principal: velocidad de pérdida de FRR y del volumen de orina.

Variables secundarias: diferencias en términos de transporte peritoneal, parámetros de inflamación local y sistémica, parámetros bioquímicos y el tiempo hasta la primera peritonitis.

■ Estadística

Los datos numéricos se expresan como media \pm desviación estándar y las comparaciones entre grupos se realizan mediante el test de la t de student. Las proporciones se comparan con el test de χ^2 o la prueba exacta de Fisher. La pendiente de caída de FRR en el tiempo fue calculada y comparada por análisis de regresión. Los cambios

de los diversos parámetros estudiados a lo largo del tiempo se analizaron mediante un análisis de varianza de medidas repetidas, utilizando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. El tiempo de supervivencia libre de peritonitis se analizó mediante curvas de Kaplan-Meier, comparando las diferencias entre los grupos mediante el test de log-rank.

■ Promoción y conflictos de interés

Financiado por varias fundaciones de ayuda a la investigación y Baxter Healthcare, que no estuvo involucrado en el diseño, recogida o interpretación de datos ni en la divulgación de resultados. Los autores declaran ausencia de conflictos de interés.

■ RESULTADOS

Análisis basal de los grupos

Son asignados al grupo de soluciones biocompatibles 77 pacientes (completan 64), y 73 (completan 62) al de soluciones convencionales. No existen diferencias en las características sociodemográficas, comorbilidades y porcentaje de uso de IECA/ARAI o diuréticos basales. Hay más diabéticos en el grupo de soluciones biocompatibles (55 % vs. 41 %, $p > 0,05$).

Evolución de la función renal residual y volumen urinario

La FRR fue similar en ambos grupos en todo momento. Los dos grupos muestran una disminución de la FRR a lo largo del tiempo, sin diferencias entre ellos en la velocidad de pérdida ($-0,76 \pm 1,77$ ml/min/1,73 m² en biocompatible vs. $-0,91 \pm 1,92$ ml/min/1,73 m² en convencional, $p = 0,6$).

El volumen de orina basal fue similar en ambos grupos, con disminución del volumen de orina a los 12 meses con respecto al basal ($p = 0,001$) en el grupo convencional, mientras que en el grupo biocompatible no se detectaron cambios significativos.

Adecuación de diálisis y transporte peritoneal

La UF diaria y el KtV fueron similares en ambos grupos en todo momento. No hubo diferencias en los D/P de creatinina y D/P de glucosa basales entre ambos grupos. En el grupo de soluciones biocompatibles, no hay cambios en el D/P de creatinina y glucosa con el tiempo en diálisis, mientras que en el grupo convencional hay una disminución significativa del D/P de creatinina ($0,68 \pm 0,12$ vs. $0,72 \pm 0,14$, $p = 0,001$) y un aumento del D/P de glucosa ($p = 0,001$) tras un año de tratamiento.

Peso, tensión arterial, diuréticos de asa y exposición diaria a la glucosa

No hubo diferencias basales ni a lo largo del seguimiento en peso, tensión arterial sistólica ni dosis de diuréticos. Los pacientes en el grupo de soluciones convencionales tienen en el momento basal una tensión arterial diastólica mayor ($p = 0,04$), pero esta diferencia desaparece en el resto de los registros. La exposición a glucosa fue significativamente más baja en todo momento en el grupo biocompatible ($p < 0,001$). A los 12 meses, 6 pacientes del grupo biocompatible y 10 del grupo convencional requerían un intercambio extra.

Niveles de antígeno cáncer 125 en el efluente nocturno

En el grupo de soluciones biocompatibles, los niveles de CA-125 aumentan en el tiempo, mientras que en el grupo de soluciones convencionales disminuyen.

Niveles séricos de proteína C reactiva de alta sensibilidad, interleucina 6 y adiponectina

No existen diferencias significativas entre los dos grupos en los niveles de hs-PCR e IL-6 en ningún punto del seguimiento. No hay diferencias significativas en los niveles de adiponectina basales, pero tras 9 meses los niveles de adiponectina en el grupo de soluciones biocompatibles son significativamente mayores que en el grupo convencional ($p = 0,01$).

Niveles de interleucina 6 y adiponectina en el efluente nocturno

Los niveles de IL-6 en el efluente nocturno son superiores en el grupo de líquidos biocompatibles con respecto al grupo de soluciones convencionales. Los niveles de adiponectina en efluente son superiores en el grupo de soluciones biocompatibles tras los 6 primeros meses.

Tiempo hasta primera peritonitis

No hay diferencias significativas en el tiempo hasta la primera peritonitis entre ambos grupos, a los 6 (89 % vs. 80 %) ni a los 12 meses (83 % vs. 71 %).

Otros datos de laboratorio

No hubo diferencias basales ni en ningún punto del seguimiento en los niveles de hemoglobina, albúmina, colesterol total o fracciones y triglicéridos. La glucosa en ayunas fue similar en todos los puntos con excepción del mes 9, en el que fue significativamente superior en el grupo de soluciones convencionales ($p = 0,03$).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

No se demuestra un efecto beneficioso en la preservación de la FRR tras 12 meses de tratamiento cuando se compara el grupo de pacientes que inician DPCA con una combinación de soluciones biocompatibles frente a los que lo hacen con soluciones convencionales. La única ventaja clínica en la evolución es que, tras 12 meses, el grupo de soluciones biocompatibles mantiene mayor volumen de diuresis residual. Las diferencias encontradas entre los dos grupos en términos de transporte de pequeños solutos, niveles de CA-125 en el efluente nocturno o niveles de inflamación local o sistémica son interesantes, pero no queda claro cuál es su relevancia clínica, proponiendo la necesidad de más estudios con un seguimiento a más largo plazo para poder aclarar los posibles beneficios clínicos de estas soluciones más biocompatibles.

■ COMENTARIOS DE LA REVISORA

Varios estudios han mostrado los efectos perjudiciales de las soluciones convencionales sobre la membrana peritoneal demostrando que la exposición repetida a ellas provoca alteraciones estructurales^{1,2} y funcionales que pueden llevar al fallo de la técnica³. En general, las nuevas soluciones más biocompatibles han demostrado beneficios en estudios experimentales, sobre todo a nivel celular, pero los beneficios clínicos de su uso son todavía controvertidos. Se postula que los productos de degradación de la glucosa (PDG) podrían ser nefrotóxicos y que la utilización de soluciones bajas en PDG podría preservar mejor la FRR. Algunos autores han demostrado un efecto beneficioso sobre la FRR, pero este hallazgo no es universal. Además, en estos estudios no se ha realizado un control del estado de hidratación, por lo que existen dudas razonables sobre si este efecto beneficioso es debido a la disminución de PDG y/o a una menor capacidad de UF asociada con el uso de estas soluciones y por tanto a una situación de mayor hidratación. En este trabajo, el uso de una combinación de 3 soluciones biocompatibles no demuestra un efecto beneficioso sobre la FRR, una vez asegurado que el estado de hidratación en ambos grupos es similar. No obstante, se han detectado muchos problemas metodológicos que hacen que las conclusiones no se puedan considerar como con un nivel de evidencia alto:

1. El estado de hidratación es valorado por peso y cifras de tensión arterial (sin comparar dosis de hipotensores). Harían falta medidas más objetivas del estado de hidratación, como el uso de la bioimpedancia, para poder asegurar que no existen diferencias en el estado de hidratación entre los dos grupos; sobre todo teniendo en cuenta que en la mayoría de los estudios el uso de icodextrina se ha asociado a un menor volumen extracelular y a mejor control de la tensión arterial⁴.
2. En el estudio, se utilizan tres soluciones diferentes de las denominadas biocompatibles de forma simultánea, por lo que es difícil poder analizar el efecto beneficioso que cada una de ellas podría tener sobre los diferentes parámetros medidos. Todas ellas tienen menor concentración de PDG que las soluciones convencionales, pero algunas, como la icodextrina y aminoácidos, siguen teniendo un pH ácido y no llevan bicarbonato como *buffer*.
3. En relación con los efectos sobre la membrana peritoneal, sorprende que en el grupo de soluciones convencionales exista una disminución de la permeabilidad peritoneal tras un año de tratamiento, siendo precisamente estos pacientes los que están expuestos a mayor cantidad de glucosa. Varios estudios han demostrado que la exposición a la glucosa es posiblemente el mayor factor responsable del aumento de la permeabilidad peritoneal con el tiempo. En un estudio realizado por nuestro grupo, los resultados son claramente diferentes en relación con la permeabilidad peritoneal y el uso de icodextrina⁵. Los autores deberían describir mejor la metodología utilizada para el PET, ya que los resultados pueden ser muy variables si no se lleva a cabo de una manera estandarizada y son 8 los centros participantes. En cuanto al efecto sobre transporte de agua y sodio, los autores no dan ningún dato sobre la UF estándar ni el cribado de sodio. Por tanto, creemos que estos resultados no son concluyentes para poder hablar del efecto de estas soluciones sobre transporte peritoneal.
4. Los resultados a nivel de inflamación sistémica no muestran ninguna ventaja de las soluciones biocompatibles sobre las convencionales y estos hallazgos son similares a lo descrito en la literatura. En cuanto a los niveles más elevados de IL-6 en el efluente nocturno en el grupo de soluciones biocompatibles, es un fenómeno que ha sido ya descrito y cuyo significado clínico es difícil de interpretar.
5. Es evidente que la exposición a glucosa y a PDG es menor en el grupo de soluciones biocompatibles; por tanto, cabría esperar un efecto metabólico beneficioso, máxime cuando casi un 50 % de los pacientes son diabéticos. Creemos que el no poder demostrar beneficios metabólicos se debe, entre otras razones, a que existe un mayor porcentaje de pacientes diabéticos en el grupo de biocompatibles (aunque no sea significativo) y, además, no se habla de resistencia a insulina, HbA_{1c} o dosis de hipoli-

periantes. Los efectos beneficiosos de icodextrina para el control metabólico han sido ampliamente demostrados tanto en diabéticos como en no diabéticos.

6. Los efectos sobre la adiponectina sérica son interesantes y concuerdan con los descritos por otros autores⁶.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El uso de una combinación de soluciones biocompatibles en pacientes incidentes en DPCA no demuestra ninguna ventaja en la preservación de la función renal residual tras un año de tratamiento frente a soluciones convencionales. Existen defectos metodológicos importantes que no permiten llegar a conclusiones sobre funcionalidad y preservación de integridad de la membrana peritoneal, inflamación y efectos metabólicos.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Diálisis peritoneal

Palabras clave: Diálisis peritoneal. Biocompatibilidad. Función renal residual. Volumen de diuresis. Inflamación. Transporte peritoneal

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. Honda K, Hamada C, Nakayama M, Miyazaki M, Sherif AM, Harada T, et al. Peritoneal biopsy study group of the Japanese Society for Peritoneal Dialysis. Impact of uremia, diabetes, and peritoneal dialysis itself on the pathogenesis of peritoneal sclerosis: a quantitative study of peritoneal membrane morphology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:720-8.
2. Del Peso G, Jiménez-Heffernan JA, Bajo MA, Aroeira LS, Aguilera A, Fernández-Perpén A, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells is an early event during peritoneal dialysis and is associated with high peritoneal transport. *Kidney Int* 2008;108:S26-33.
3. Selgas R, Fernandez-Reyes MJ, Bosque E, Bajo MA, Borrego F, Jimenez C, et al. Functional longevity of human peritoneum: for how long is chronic peritoneal dialysis possible? Results of a prospective medium long-term study. *Am J Kidney Dis* 1994;23:64-73.
4. Paniagua R, Ventura MD, Avila-Díaz M, Cisneros A, Vicenté-Martínez M, Furlong MD, et al. Icodextrin improves metabolic and fluid management in high and high-average transport diabetic patients. *Perit Dial Int* 2009;29:422-32.
5. Fernández-Reyes MJ, Bajo MA, del Peso G, Olea T, Sánchez-Villanueva RL, González E, et al. Effect of using icodextrin as a starting therapy for peritoneal permeability. *Nefrología* 2009;29:130-5.
6. Rodríguez-Carmona A, Pérez-Fontán M, Guitián A, Peteiro J, García-Falcón T, López-Muñiz A, et al. Effect of low-GDP bicarbonate-lactate-buffered peritoneal dialysis solutions on plasma levels of adipokines and gut appetite-regulatory peptides. A randomised crossover study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:369-74.