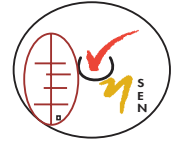


# ¿Las soluciones de diálisis peritoneal (DP) con bajas concentraciones de productos de degradación de la glucosa (PDGs) comparadas con las soluciones estándar mejoran la supervivencia de los pacientes?



H. Y. Lee, H. Y. Choi, H. C. Park, B. J. Seo, J. Y. Do, S. R. Yun, H. Y. Song, Y. H. Kim, Y. L. Kim, D. J. Kim, Y. S. Kim, M. J. Kim, S. K. Shin

Changing prescribing practice in CAPD patients in Korea: increased utilization of low GDP solutions improves patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2893-2899

Análisis crítico: C. Remón / P. L. Quirós

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Puerto Real.



**Tipo de Diseño y Seguimiento:** Estudio prospectivo observacional longitudinal con población incidente en diálisis peritoneal, con un seguimiento de 42 meses.



**Asignación:** No existe asignación. Se trata de un estudio observacional prospectivo sobre pacientes incidentes en un Registro de Diálisis Peritoneal de Corea.



**Enmascaramiento:** No fue un estudio enmascarado.



**Ámbito:** Pacientes en diálisis peritoneal en Corea.



**Pacientes:** Se estudió a 1.909 pacientes incidentes en diálisis peritoneal en Corea, pertenecientes a 104 centros. De estos, 13 centros contribuyeron con más de 40 pacientes y aportaron el 55% del total de la población de estudio, y fueron clasificados como centros «más experimentados», con respecto al resto que fueron clasificados como centros «menos experimentados». Fueron criterios de exclusión: pacientes < 18 años, pacientes en diálisis peritoneal automática, y aquellos que habían cambiado de soluciones estándares a soluciones con bajas concentraciones de PDGs dentro del periodo de estudio.



**Intervención:** Al ser un estudio de observaciones no existe una intervención, sino que los pacientes son clasificados y comparados según dos grupos atendiendo al uso de soluciones estándares o solución con bajas concentraciones de PDGs (Balance®, fabricada por Fresenius Medical Care): *Grupo Solución Estándar:* 514 pacientes. *Grupo Solución baja concentración PDGs:* 1.395 pacientes.



**Variables de resultado:** La variable principal del estudio fue la supervivencia de los pacientes en relación con las soluciones de diálisis usadas. *Variables secundarias:* Supervivencia de la técnica, tasa de peritonitis y periodo libre hasta el primer episodio de peritonitis.



**Tamaño muestral:** No se ha realizado una evaluación del tamaño muestral para probar las hipótesis planteadas.

**Patrocinio:** *Fresenius Medical Care* participa en el análisis estadístico del estudio. Se declara explícitamente no tener conflictos de intereses.

## RESULTADOS PRINCIPALES

**Análisis basal de los grupos:** Los grupos no son homogéneos en cuanto a las características basales, ya que si bien entre ambos grupos no existen diferencias en cuanto al sexo ni a la presencia de diabetes, sí en cuanto a la experiencia del centro que los trata y a la edad. Los pacientes que usan las soluciones más biocompatibles (bajas concentraciones de PDGs) son más jóvenes y pertenecen a centros con más experiencia.

### 1. Variable principal: supervivencia de pacientes

#### A. Tasas Supervivencia (Kaplan-Meier)

Grupos por tipos solución	1 año	2 años	3 años	3,5 años
Solución bajos PDG-No diabéticos	92%	87%	85%	82%
Solución estándar-No diabéticos	82%	70%	60%	55%
Solución bajos PDG-Diabéticos	80%	68%	58%	56%
Solución estándar-Diabéticos	68%	45%	35%	35%

El uso de soluciones con bajos PDGs fue asociado con superior supervivencia para pacientes diabéticos y no diabéticos (todos los valores de  $p < 0,0001$ ).

Las curvas de supervivencia para diabéticos tratados con soluciones con bajos PDGs fue idéntica que para los no diabéticos tratados con soluciones estándares ( $p = 0,913$ ).

#### B. Modelo Multivariante Proporcional Cox

Variables	Razón de riesgos proporcionales (HR)	Intervalo confianza Inferior	Intervalo confianza Superior	p
Solución de DP (Bajos PDGs vs Estándar)	0,613	0,504	0,744	0,00000
Edad (por cada año mayor)	1,062	1,052	1,071	0,00000
Diabetes (sí vs no)	1,69	1,378	2,072	0,00008
Experiencia del centro (más vs menos)	0,678	0,559	0,823	0,00000

#### Variables Secundarias

**Supervivencia de la técnica:** La supervivencia de la técnica, entendiéndose el fallo de la técnica como las salidas por muerte o transferencia a hemodiálisis, fue significativamente mejor (tanto en análisis univariante por curvas de Kaplan-Meier, como por el análisis multivariante del modelo de Cox) para los pacientes tratados con soluciones con bajas concentraciones de PDGs. Hay que señalar que cuando se considera sólo fallo de la técnica a las transferencias a hemodiálisis, se pierde significación en el modelo multivariante). **Tasa de peritonitis y tiempo libre sin peritonitis:** No existen diferencias significativas ni en la tasa de peritonitis ( $p = 0,479$ ) ni en el periodo libre hasta el primer episodio de peritonitis entre las dos soluciones de diálisis peritoneal.  $p < 0,005$ , aunque dicho descenso fue significativamente más marcado en el grupo tacrolimus ( $p = 0,048$ ).

## CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En Corea el uso de las nuevas soluciones de DP bajas en PDGs y pH neutro se ha incrementado muy rápidamente. Se demuestra en la población que las utiliza un mejor pronóstico, con mayor supervivencia para los pacientes y técnica, aunque sin cambios en la incidencia de peritonitis. Se indica que estos resultados deberían ser confirmados en otras naciones con estudios que presenten diseños más apropiados.

## CLASIFICACIÓN

Diálisis peritoneal continua ambulatoria. Soluciones de diálisis peritoneal. Productos de degradación de la glucosa. Supervivencia de los pacientes. Supervivencia de la técnica. Peritonitis. Soluciones de diálisis biocompatibles. Función renal residual. Nivel de evidencia: 4. Grado de recomendación: C.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp))

## COMENTARIOS

Estudio de relevancia clínica, puesto que presenta un mejor pronóstico de los pacientes en DP que utilizan las nuevas soluciones de diálisis más biocompatibles (bajas en PDGs y de pH neutro) comparándolas con las soluciones tradicionales.

Los autores ya habían publicado el año anterior unos resultados similares en otro estudio observacional retrospectivo y concluían la necesidad de un diseño con grupo control y aleatorizado para poder afirmar con una evidencia de primer grado sus conclusiones<sup>1</sup>. Sin embargo vuelven a publicar resultados de un estudio observacional, prospectivo, si bien con un tiempo de seguimiento mayor, con más pacientes y eliminando de la muestra aquellos que habían utilizado los dos tipos de soluciones durante su permanencia en DP<sup>2,3</sup>. Pero la realidad es que mantienen una metodología no apropiada para obtener conclusiones con una evidencia fuerte. Comparan dos grupos de pacientes tratados con diferentes soluciones de DP que son diferentes en sus características basales, más jóvenes y tratados en centros de mayor experiencia los del grupo de las soluciones más biocompatibles, ambas cuestiones están relacionadas con una mejor supervivencia de los pacientes en DP. Para ajustar estas diferencias presentan un modelo multivariante de Cox, que incluye tipo de soluciones, edad, diabetes y experiencia del centro, donde muestran que el tratamiento con las soluciones bajas en PDGs reduce de forma significativa el riesgo relativo de muerte. Pero es claro que estas dos poblaciones son diferentes y es difícil atribuir los beneficios en su pronóstico solo a las nuevas soluciones<sup>4</sup>.

Las razones de la mejoría en la supervivencia de los pacientes la explican los autores en relación a datos publicados en

otros estudios. Por el mejor mantenimiento de la función renal residual (FRR) en el grupo de las soluciones más biocompatibles, así como menor producción de PDGs y reducción de niveles circulantes de productos avanzados de la glicosilación (AGEs). Esto permitiría la disminución de mediadores de la inflamación y fibrosis, con una posterior reducción en las complicaciones micro y macrovasculares de estos pacientes. Obviamente estos argumentos son especulativos en este estudio, donde no se analizan estas sustancias ni se mide FRR y por tanto estos aspectos también requieren posteriores análisis.

### REFERENCIAS

1. Lee HY, Park HC, Seo BJ, Do JY, et al. Superior patient survival for continuous ambulatory peritoneal dialysis patients treated with a peritoneal dialysis fluid with neutral pH and low glucose degradation product concentration (Balance). *Perit Dial Int* 2005; 25: 248-255.
2. Schaubel DE, Blake PG, Fenton SA. Effect of renal center characteristics on mortality and technique failure on peritoneal dialysis. *Kid. Inter* 2001; 60: 1517-1524.
3. Huisman RM, Nieuwenhuizen MGM, Charro FT. Patient-related and centre-related factors influencing technique survival of peritoneal dialysis in The Netherlands. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1655-1660.
4. Bargman JM. Worshipping at the altar of St. Cox: who adjusts the adjustments? *Perit Dial Int* 2006; 26: 426-428.

## CONCLUSIONES de los REVISORES

Estudios *in vitro* /*in vivo* han demostrado una mejor biocompatibilidad de las nuevas soluciones de DP, lo que debería permitir una mayor duración del peritoneo como membrana de diálisis y favorecer el mejor pronóstico de pacientes y técnica. Sin embargo, los resultados de este estudio no pueden establecer una evidencia fuerte de un mejor pronóstico para los pacientes que las utilizan. Son necesarios ensayos aleatorizados y con grupo control que comparen las soluciones estándar y las nuevas.

## NOTAS CLÍNICAS

### NUEVAS SOLUCIONES PARA DPCA (C. Remón, P. L. Quirós)

- La exposición durante años a las soluciones de glucosa-lactato y pH ácido puede inducir daño en el peritoneo, mediado fundamentalmente por los PDGs y las altas concentraciones de glucosa, conduciendo a un fallo de ultrafiltración (UF), debido a la pérdida mesotelial, fibrosis del estroma y principalmente al aumento del área vascular por la neoangiogénesis<sup>1</sup>.
- Las nuevas soluciones han demostrado *in vitro* /*in vivo* de forma muy evidente una mejor biocompatibilidad<sup>2</sup>. Esta mejor biocompatibilidad clínica se debería traducir en:
  - Un mejor pronóstico de la técnica a través de minimizar las alteraciones de la membrana y las infecciones.
  - Un mejor pronóstico de los pacientes a través de un adecuado balance de los líquidos por el mantenimiento de la UF, y la reducción de los efectos inflamatorios sistémicos.

Pero son necesarios más estudios con diseños adecuados y a más largo plazo para demostrar este beneficio clínico. Todo esto podría permitir que la utilización de la DP a lo largo de todo el mundo se incrementará sustancialmente en los próximos años. Mientras tanto, parece aconsejable la individualización en estas prescripciones, teniendo en cuenta la relación coste-beneficio, dado que tienen un mayor precio que las anteriores.

### REFERENCIAS

1. Witowski J, Jörres A. Effects of peritoneal dialysis solutions on the peritoneal membrane: clinical consequences. *Perit Dial Int* 2003; 25(Supl. 3): S31-S34.
2. Witowski J, Koryballska K, Ksiazek, et al. Peritoneal dialysis with solutions low in glucose degradation products is associated with improved biocompatibility profile towards peritoneal mesothelial cells. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 917-924.