

¿El alto transporte peritoneal es un factor de riesgo independiente de mortalidad y supervivencia de la técnica en pacientes en diálisis peritoneal?



K. S. Brimble, M. Walker, P. J. Margetts, K. K. Kundhal, C. G. Rabbat

Meta-analysis: peritoneal membrane transport, mortality, and technique failure in peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2591-2598

Análisis crítico: M. J. Fernández Reyes¹ / M. A. Bajo²

¹Servicio de Nefrología. Hospital General de Segovia. ²Hospital Universitario La Paz de Madrid.

Contexto del estudio y objetivo del mismo: Una alta permeabilidad peritoneal conlleva un mayor aclaramiento de solutos, pero generalmente se asocia a un déficit de ultrafiltración y a mayores pérdidas proteicas peritoneales. Esto ha llevado a investigar la relación entre la permeabilidad peritoneal y el pronóstico en diálisis peritoneal (DP) en términos de supervivencia del paciente y de la técnica. El test de equilibrio peritoneal (TEP), ampliamente utilizado para medir la permeabilidad peritoneal, mide el cociente dializado plasma de creatinina (D/P cre) tras un intercambio de 4 horas de permanencia.

Objetivo: Comprobar si existe una relación entre el transporte de solutos por la membrana peritoneal, medido por D/P cre y la supervivencia del paciente o de la técnica.

Criterios de selección de estudios: Estudios hechos con pacientes en DP donde se evalúa el impacto del D/P cre en el análisis de riesgo de mortalidad y en el fallo de técnica. Tienen que tener datos originales e incluir como mínimo 5 pacientes.

Fuentes de datos: Búsqueda electrónica en MEDLINE de estudios publicados entre 1987 y enero de 2006, en los que se mida el transporte peritoneal mediante el TEP y se relaciona con la mortalidad o el fallo de técnica en DP.

Extracción de datos: Dos revisores independientes revisan cada artículo y seleccionan aquellos que cumplen los criterios de inclusión y exclusión, recogiendo los siguientes datos: edad, sexo, diabetes, localización del estudio, técnica de diálisis utilizada (DP continua ambulatoria —DPCA— o DP continua cíclica —DPCC—), tipo de población analizada (prevalente o incidente) y diseño del estudio (prospectivo o retrospectivo). Un total de 20 artículos son seleccionados finalmente e incluidos en el meta-análisis. De cada trabajo se extrae un riesgo estimado para evaluar la asociación entre el D/P cre y la mortalidad o fallo de la técnica. En algunos trabajos (7 en total), este dato se extrae directamente porque el D/P cre está incluido en el modelo de riesgo como una variable continua. En el resto de los trabajos, el D/P cre aparece categorizado (según las categorías establecidas por Twardowski de alto, medio-alto, medio-bajo y bajo transportador) y el efecto sobre la supervivencia se analiza comparando las distintas categorías entre sí o agrupándolas entre ellas y comparando el efecto de una o dos categorías frente al resto. En este caso, los autores asumen que el D/P cre es una variable continua con una distribución normal y extrapolan de los trabajos el efecto en el riesgo relativo (RR) que supondría la variación de 0,1 unidad en el D/P cre en la mortalidad y en el fallo de técnica.

Evaluación de la calidad: No se hace referencia explícita al sistema de evaluación de la calidad de los estudios.

Patrocinio: Margetts PJ es un científico clínico que recibe unos fondos de investigación de Baxter Healthcare USA.

RESULTADOS PRINCIPALES

Se seleccionó un total de 20 artículos. El número de pacientes que incluye cada estudio oscila entre 41 y 3.702 y el tiempo medio de seguimiento es de 14 a 87 meses. En 7 casos no se conoce el periodo de seguimiento. La mayoría de los estudios están hechos con pacientes en DPCA (11 sólo DPCA y 7 DPCA y DPCC) y sólo dos trabajos incluyen exclusivamente pacientes en DPCC. Nueve estudios son identificados claramente como prospectivos y 9 se realizan con pacientes incidentes.

Efecto del D/P de creatinina sobre la mortalidad: En el global de los estudios analizados, el efecto en el RR que supondría la variación de 0,1 unidad en el D/P cre en la mortalidad es de 1,15 (CI 1,07-1,23 p < 0,01). Cuando se analizan exclusivamente los estudios prospectivos los resultados son similares. Al considerar las categorías establecidas de tipo de transporte peritoneal según D/P cre, el riesgo de mortalidad es de un 21,9%, 45,7% y 77,3% mayor en los promedio bajo (LA), promedio alto (HA) y altos transportadores respectivamente. En los estudios con una mayor proporción de pacientes en DPCC hay menos impacto del D/P cre en la mortalidad. En el estudio en que se incluye mayor número de pacientes, el D/P cre pierde su poder predictivo de mortalidad cuando se analizan exclusivamente los pacientes tratados con DPCC.

Efecto del D/P de creatinina sobre el fallo de la técnica: Existen problemas para definir fallo de técnica. En algunos estudios la muerte es censurada para fallo de técnica [transferencia a hemodiálisis (HD)] mientras que en otros se analiza transferencia a HD o muerte. En ambos casos el RR del incremento de 0,1 U en el D/P cre es 1,18 (95% CI 0,96 a 1,46) o 1,17 (95% CI 0,94-1,44) que en ningún caso es significativo o concluyente.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Este meta-análisis demuestra que un incremento en la permeabilidad a pequeños solutos de la membrana peritoneal se asocia con un aumento en el riesgo de mortalidad y una tendencia al fallo de la técnica. El uso de la DPCC podría contrarrestar, al menos parcialmente, este efecto negativo.

CLASIFICACIÓN

Diálisis peritoneal. Alto transporte peritoneal. Mortalidad. Supervivencia de la técnica. Revisión sistemática. Meta-análisis.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

COMENTARIOS

Teóricamente, la existencia de un alto transporte peritoneal (AT) de pequeños solutos a través de la membrana peritoneal, puede tener consecuencias nocivas para los pacientes tratados con DP. Esto vendría condicionado por su asociación con el déficit de ultrafiltración y aumento de la absorción de glucosa relacionados con la pérdida del gradiente osmótico condicionando una situación de sobrecarga de volumen y el consiguiente aumento del riesgo cardiovascular. Además, las mayores pérdidas proteicas peritoneales presentes en estos pacientes y la hipoalbuminemia observada pueden llevar a una situación de desnutrición¹. Algunos trabajos han mostrado también que el alto transporte al inicio de DP se asocia con mayor inflamación y comorbilidad^{1,2}.

Sin embargo, los resultados de los trabajos realizados hasta la fecha son controvertidos. De hecho el propio meta-análisis muestra sólo 6 estudios que han demostrado una influencia significativa del D/P cre en la supervivencia. El trabajo más importante en cuanto a número de pacientes, incluido en este meta-análisis, está realizado sobre datos de un registro y aporta muy poca información sobre los recursos empleados como técnicas y soluciones de DP utilizadas en los pacientes para compensar fallos de ultrafiltración a lo largo de la evolución, antecedentes de peritonitis etc. Además no es prospectivo, y cuando analiza exclusivamente los pacientes tratados con DPCC, el valor pronóstico del D/P cre se pierde³. La mayoría de los estudios están realizados con pacientes tratados con DPCA, y por la fecha en las que están realizados, deben estar realizados fundamentalmente con pacientes que utilizan soluciones convencionales de DP, con la glucosa como único agente osmótico. Este dato no es recogido por los revisores y, como ellos mismos comentan, al final posiblemente una adecuada utilización de nuevos recursos como el empleo de soluciones con polímeros de glucosa o el uso de la DP automática (DPA) y más concretamente la DPCC, podría cambiar los resultados. Por otro lado, solamente tres estudios incluyen en el análisis multivariante de mortalidad la comorbilidad asociada: dos de ellos son los únicos que se hacen exclusivamente con pacientes en DPCC y en los mismos el RR del D/P cre no es significativo. En el tercero, el de Chung y cols.¹, el AT peritoneal parece asociarse a mayor comorbilidad, y en ausencia de esta, el valor predictivo del AT desaparece (ver nota clínica 1).

Nosotros observamos varios problemas metodológicos en este análisis:

1. Se trata de un meta-análisis de estudios observacionales, con los sesgos inherentes a este tipo de estudios (ver nota metodológica: Meta-análisis de estudios observacionales, F. García López, *Nefrología* 2007; 27(Supl. 1): 7 http://www.senefrobe.org/notas_metodologicas_publico.asp).
2. Existe una gran heterogeneidad entre los trabajos de los que se obtienen los datos. Por un lado incluye a pacientes incidentes y prevalentes y no es lo mismo el alto transporte inherente que el adquirido (ver nota clínica 2) y no se puede analizar el efecto pronóstico de dos situaciones diferentes como si fuesen la misma.
3. Incluye solo trabajos donde la permeabilidad peritoneal ha sido medida con el D/P de creatinina. Aunque este es un test sencillo y ampliamente utilizado en la práctica clínica diaria, adolece de exactitud para medir la permeabilidad peritoneal, especialmente cuando se trata de detectar situaciones extremas. Pero, además, utilizando

este criterio de selección como exclusivo, se pueden haber excluido trabajos realizados utilizando la medida del coeficiente de transferencia de masa para el análisis de resultados (método mucho más minucioso y seguro para calcular la permeabilidad peritoneal real) que pueden mostrar datos diferentes.

4. Presenta una estadística compleja y que asume que la variable a estudio, D/P cre es continua y tiene una distribución normal. Pero sólo en 7 estudios se analiza el efecto del D/P cre como variable continua. En el resto se analiza el impacto de las diferentes categorías de transporte peritoneal descritas por Twardowski (unas veces por separado y otras agrupándolas) sobre la mortalidad o supervivencia de la técnica. Hay que recordar que estas categorías fueron descritas en 1987 para una población de 109 pacientes americanos tratados con DPCA y utilizando soluciones convencionales y que los grupos se definieron según el valor de la media ± 1.62 desviaciones estándar para esa población, y ésta probablemente no sería la misma media y desviación que tendrían los pacientes de cada estudio realizado. De hecho, en muchos de los trabajos incluidos, y fundamentalmente en el de Rumpsfeld que es el que aporta con diferencia mayor número de pacientes, el porcentaje de altos transportadores es mucho mayor que el de bajos³.
5. No se indica cuál ha sido el criterio de valoración de la calidad de los estudios, lo cual constituye un serio problema metodológico en una revisión sistemática.

El estado de AT peritoneal parece marcar un peor pronóstico para la supervivencia del paciente en DP cuando se utiliza exclusivamente la DPCA como modalidad terapéutica, pero no se puede considerar que el AT tiene el mismo significado y valor pronóstico en cualquier momento de la DP. En el momento basal, el estado de AT peritoneal puede ser una situación transitoria que en algunos casos se ha relacionado con la comorbilidad asociada. El desarrollo de AT a lo largo del tratamiento con DP puede estar en relación con las peritonitis y el uso de soluciones bioincompatibles. Es importante conocer su aparición y vigilar su progresión para tratar adecuadamente a los pacientes y evitar las situaciones de sobrecarga de volumen y desnutrición que pueden aparecer, evitando así aumentar el riesgo cardiovascular. En estos casos, el uso de la DPA es fundamental para el adecuado manejo de los pacientes y el uso de soluciones con polímeros de glucosa para el intercambio diurno se ha mostrado de gran utilidad. En nuestra opinión, el estado de AT peritoneal *per se* no es una limitante para el uso de la DP.

REFERENCIAS

1. Chung SH, Heimburger O, Stenvinkel P, et al. Association between inflammation and changes in residual renal function and peritoneal transport rate during the first year of dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2240-2245.
2. Fernández-Reyes MJ, Bajo MA, Hevia C, et al. Inherent high peritoneal transport and ultrafiltration deficiency: their mid-term clinical relevance. *Nephrol Dial Transplant* 2007 Jan; 22(1): 218-23.
3. Rumpsfeld M, McDonald SP, Johnson DW, et al. Higher peritoneal transport status is associated with higher mortality and technique failure in the Australian and New Zealand peritoneal dialysis patient populations. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(1): 271-8.

CONCLUSIONES de los REVISORES

Debido a los problemas metodológicos referidos, este metanálisis no resuelve la cuestión de si un incremento en la permeabilidad a pequeños solutos de la membrana peritoneal se asocia con un aumento en el riesgo de mortalidad y una tendencia al fallo de la técnica.

NOTAS CLÍNICAS

1. ALTO TRANSPORTE PERITONEAL (M. J. Fernández-Reyes, M. A. Bajo)

El alto transporte inherente parece asociarse a mayor comorbilidad. Algunos estudios, entre los que se incluyen trabajos analizados en el meta-análisis que evalúan el valor pronóstico del D/P de creatinina, muestran cómo el alto transporte peritoneal basal se asocia con mayor comorbilidad y mayor mortalidad, pero cuando se seleccionan pacientes sin enfermedades comorbidas el estado de AT no afecta a la supervivencia¹. Es este caso el AT sería un marcador más de comorbilidad pero no estaría patológicamente asociado al pronóstico, es decir, el mal pronóstico sería intrínseco al paciente y probablemente sería igual en otras modalidades terapéuticas.

2. PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA PERITONEAL

(M. J. Fernández-Reyes, M. A. Bajo)

Existe una gran variabilidad individual en la permeabilidad de la membrana peritoneal ya desde el inicio de diálisis^{2,3} y, además, el tratamiento con la DP y las peritonitis hace que la permeabilidad peritoneal aumente a lo largo del tiempo de tratamiento⁴. El AT al inicio de diálisis (inherente) o desarrollado a lo largo del tiempo en DP (adquirido) son dos situaciones patológicamente diferentes y probablemente con consecuencias clínicas distintas. El AT está más relacionado con variables sociodemográficas^{2,3}, y con comorbilidad¹ y puede corregirse parcialmente con el tiempo⁵. Además, no tiene una correlación tan alta con

la capacidad de ultrafiltración³. El AT adquirido ocurre aproximadamente en un 30% de los pacientes en DP, se relaciona con el tiempo en diálisis y con peritonitis repetidas o graves⁴, dos situaciones que por sí mismas marcan mortalidad y fallo de técnica y tiene una mayor relación con el fallo de ultrafiltración⁴ y, por tanto, con la posible situación de sobrecarga de volumen y aumento del riesgo cardiovascular.

REFERENCIAS

1. Chung SH, Chu WS, Lee HA. Peritoneal transport characteristics, comorbid disease and CAPD patients. *Perit Dial Int* 2000; 20: 541-547.
2. Rumpfeld M, McDonald SP, Purdie DM, et al. Predictors of baseline peritoneal transport status in Australian and New Zealand peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004 Mar; 43:492-501.
3. Selgas R, Bajo MA, Cirugeda A, et al. Ultrafiltration and small solute transport at initiation of PD: questioning the paradigm of peritoneal function. *Perit Dial Int* 2005 Jan-Feb; 25: 68-76.
4. Selgas R, Fernández-Reyes MJ, Bosque E, Bajo MA, Borrego F, Jiménez C, Peso G, Álvaro F. 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.
5. Del Peso, Fernández-Reyes MJ, Hevia C, Bajo MA, Castro MJ, Cirugeda A, Sánchez-Tomero JA, Selgas R. Factors influencing peritoneal transport parameters during the first year on peritoneal dialysis: peritonitis the main factor. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1201-1206.