

## ¿Mejora la icodextrina la resistencia a la insulina en los pacientes no diabéticos en diálisis peritoneal automática?

De Moraes TP, Andreoli MC, Canziani ME, da Silva DR, Caramori JC, Ponce D, et al. Icodextrin reduces insulin resistance in non-diabetic patients undergoing automated peritoneal dialysis: results of a randomized controlled trial (STARCH). *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1905-11

Análisis crítico: **Ana Rodríguez-Carmona, Miguel Pérez Fontán**

Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario. A Coruña

*NefroPlus* 2016;8(1):44-46

### ■ Tipo de diseño

- Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, abierto y con ramas paralelas, realizado entre octubre de 2009 y febrero de 2013, con seguimiento de 3 meses.

### ■ Diseño del ensayo

Aleatorización 1:1 al grupo de intervención (icodextrina) o al grupo control (glucosa) desde un centro de coordinación del estudio y mediante un programa específico.

### ■ Ámbito



Centros de diálisis peritoneal brasileños de siete distritos de las regiones noreste, sudeste y sur del país, coordinados por la Universidad Pontificia Católica de Paraná.

### ■ Pacientes



#### ■ Criterios de inclusión

Pacientes adultos no diabéticos tratados con diálisis peritoneal automática durante al menos 90 días y con un test de equilibrio peritoneal reciente que mostraran un transporte peritoneal, expresado como D/P de creatinina a 240', superior a 0,50.

#### ■ Criterios de exclusión

Negativa a participar en el estudio, índice de Charlson superior a 7, esperanza de vida inferior a un año, serología para virus de la inmunodeficiencia humana positiva, peritonitis en el mes previo, hospitalización de causa cardiovascular, metabólica o infecciosa en el mes anterior, neoplasia activa, embarazo, alergia al maíz o KTV inferior a 1,7.

### ■ Cálculo del tamaño muestral



Estimado en 60 pacientes en cada brazo del estudio, calculando una tasa de abandono del 30 %. Necesario para poder detectar una reducción del índice HOMA del 25 % con una potencia estadística superior al 80 % y para un 5 % de nivel de significación bilateral. El comité coordinador programó un análisis intermedio para cuando se hubiera completado un reclutamiento del 50 % de lo programado, con el fin de analizar los resultados y disminuir riesgos innecesarios a los pacientes.

### ■ Intervenciones

De 64 pacientes escrutados se distribuyó a 60 aleatoriamente:

- Grupo de intervención: 33 pacientes tratados con 2 litros de icodextrina en el intercambio diurno.
- Grupo control: 27 pacientes tratados con 2 litros de glucosa al 2,5 %.

La prescripción nocturna (volumen y concentración de glucosa) fue ajustada por los clínicos encargados de los pacientes para obtener ultrafiltración y adecuación correctas. Las extracciones sanguíneas se hicieron tras 10 horas de ayuno y los análisis se realizaron en un laboratorio centralizado.

### ■ Variables de seguimiento

#### ■ Variable principal

Variación del índice HOMA entre la situación basal y tras 3 meses de seguimiento.

#### ■ Variables secundarias

Glucemia en ayunas, insulina, hemoglobina glucosilada, cambios en el índice de masa corporal y carga de glucosa diaria.

Todas las variables se estimaron en situación basal, a los 45 y a los 90 días de seguimiento.

### ■ Estadística

Los resultados se expresan como frecuencias para variables categóricas, medias con desviación estándar para variables de distribución normal y como mediana para las variables que no tienen distribución normal. Las diferencias entre los grupos se analizaron mediante  $\chi^2$  para variables categóricas, t de Student para variables continuas de distribución normal y Mann-Whitney para las de distribución no normal.

Se empleó el análisis de covarianza utilizando los datos basales como covariable, los grupos como factor fijo y el valor obtenido a los 40 días como variable dependiente.

### ■ Promoción y conflicto de intereses

Estudio promovido y financiado por Baxter. El promotor no intervino en la interpretación de los resultados ni en la preparación del artículo. Varios autores de la publicación reconocen haber sido consultores y haber recibido apoyo económico de Baxter.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Análisis basal

Los grupos basales eran homogéneos, sin diferencias en edad, proporción de mujeres, tensión arterial, índice de Charlson e índice de masa corporal. Proporción similar de pacientes en diferentes estratos de transporte peritoneal e idéntica carga de glucosa diaria. Los pacientes del grupo de intervención llevaban más años en diálisis.

### Variable principal

El estudio fue suspendido tras el análisis intermedio, al objetivarse un resultado claramente favorable para la variable principal en el grupo de tratamiento con icodextrina. Tras ajuste a los niveles de HOMA previos a la intervención, los niveles del grupo con icodextrina eran de 1,49 frente a 1,89 del grupo control a los 3 meses. La variación del índice HOMA es significativa para los pacientes con icodextrina (niveles decrecientes) con respecto a los pacientes tratados con glucosa.

### Variables secundarias

La glucosa en ayunas no mostró diferencia entre los grupos, ni al inicio ni durante el estudio.

La insulinemia, ajustada para los niveles previos a la intervención, fue superior en el grupo control (7,89 mmol/l) que en el grupo con icodextrina (6,32 mmol/l), aunque ya se observaba una diferencia en el patrón basal entre los grupos de estudio y control.

La hemoglobina glucosilada mostró valores similares entre los grupos, tanto antes de la intervención como después.

La ultrafiltración fue superior en el grupo que utilizaba icodextrina, tanto en el intercambio largo como en el total de 24 horas, frente al grupo control (320 ml frente a -80 ml y 800 ml frente a 586 ml, respectivamente).

### Efectos adversos

Hubo 25 efectos adversos: 10 en el grupo control y 15 en el grupo de intervención.

De ellos, 6 fueron considerados graves: 4 en el grupo control y 2 en el de intervención. Hubo un fallecimiento de causa cardiovascular en el grupo control.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes no diabéticos tratados con diálisis peritoneal automática, la utilización de la icodextrina durante el intercambio de larga permanencia mejora la resistencia a la insulina medida a través del índice HOMA, debido a una disminución de exposición a la glucosa. Si esta mejoría de la resistencia a la insulina puede dar lugar a mejoría en el pronóstico o incluso en la mortalidad de estos pacientes, debe comprobarse en futuros estudios.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La insuficiencia renal crónica asocia trastornos metabólicos, entre los que se encuentra la resistencia a la insulina, que se ha relacionado con una mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular. Además, la diálisis peritoneal utiliza glucosa como agente osmótico y la continua absorción de esta puede empeorar dicha resistencia, producir hiperglucemia o diabetes *de novo*.

Estudios realizados en diabéticos (como el ensayo IMPENDIA) han puesto en evidencia que el buen control metabólico, medido por hemoglobina glucosilada, ofrece ventajas metabólicas a los pacientes tratados con diálisis peritoneal.

El presente estudio compara el control metabólico de pacientes en diálisis peritoneal automática según utilicen glucosa al 2,27 % o icodextrina en el intercambio de larga duración. No se encontraron diferencias en la hemoglobina glucosilada, pero sí en el índice HOMA, con diferencias significativas a los 90 días de seguimiento.

Principales limitaciones observadas:

- Desequilibrio importante en cuanto a la permanencia previa en diálisis peritoneal entre los grupos de estudio, lo que sugiere una aleatorización defectuosa.
- Tasas inusualmente altas de abandono del estudio en los dos grupos, sobre todo para un estudio con un seguimiento de 3 meses, para las que los autores no dan una explicación.

- El índice HOMA no está validado como estimador metabólico en este contexto (no diabéticos en diálisis peritoneal), por lo que el significado de las diferencias observadas es incierto.
- La extracción de las muestras se realizó entre 1 y 3 horas tras finalizar la sesión nocturna. Sin embargo, no existen validaciones previas de que sea el intervalo de tiempo adecuado para hacerlo. Los pacientes con glucosa diurna secretan insulina de manera secundaria a la absorción de glucosa, y no lo harán los que realizan el cambio con icodextrina.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Estudio multicéntrico y aleatorizado que muestra una aparente reducción a corto plazo del índice HOMA en pacientes no diabéticos en diálisis peritoneal automática cuando se usa icodextrina en lugar de glucosa como agente osmótico para el cambio diario. Problemas metodológicos menores (posibles anomalías en la aleatorización, tasa de abandonos inusualmente alta) y, sobre todo, variable resultado de significado incierto en el contexto analizado.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Resistencia a la insulina

**Subtema:** Icodextrina en diálisis peritoneal automática

**Tipo de artículo:** Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, abierto y paralelo

**Palabras clave:** Diálisis peritoneal. Icodextrina. No diabéticos. Resistencia a la insulina

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Moderado

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Débil

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shinohara K, Shoji T, Emoto M, Tahara H, Koyama H, Ishimura E, et al. Insulin resistance as an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1894-900.
2. Fortes PC, de Moraes TP, Mendes JG, Stingham AE, Ribeiro SC, Pecoits-Filho R. Insulin resistance and glucose homeostasis in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2009;29(Supl 2):S145-8.
3. Sánchez-Villanueva R, Estrada P, del Peso G, Grande C, Díez JJ, Iglesias P, et al. Repeated analysis of estimated insulin resistance using the HOMAIR index in nondiabetic patients on peritoneal dialysis and its relationship with cardiovascular disease and mortality. *Nefrologia* 2013;33:85-92.
4. Li PK, Culleton BF, Ariza A, Do JY, Johnson DW, Sanabria M, et al. Randomized, controlled trial of glucose-sparing peritoneal dialysis in diabetic patients. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1889-900.