

## ¿Existe relación entre la exposición a glucosa en las soluciones de diálisis peritoneal y las infecciones peritoneales?

Nataatmadja M, Cho Y, Pascoe EM, Darssan D, Hawley CM, Johnson DW; balANZ Trial Investigators. Association between peritoneal glucose exposure and peritonitis in peritoneal dialysis patients: The balANZ Trial. *Perit Dial Int.* 2017;37:407-13.

Análisis crítico: J. Emilio Sánchez-Álvarez, Elena Astudillo Cortés\*

UGC de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

NefroPlus 2018;10(1):49-51

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Análisis post hoc de la base de datos creada para el estudio BalANZ Trial publicado previamente. Se trata de un estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorizado realizado en 185 pacientes incidentes en diálisis peritoneal (DP).

### ■ Objetivo

Determinar si existe una asociación entre el aporte de glucosa en las soluciones de DP y la incidencia y gravedad de las infecciones peritoneales y las hospitalizaciones por ese motivo.

### ■ Asignación (del BalANZ Trial)



Aleatorización en proporción 1:1 a recibir soluciones de DP con pH neutro. Se usó lactato como tampón y bajos productos de degradación de la glucosa (PDG) (Balance; Fresenius Medical Care, Waltham, MA, USA) o soluciones convencionales de DP que también usaban lactato como tampón (StaySafe; Fresenius Medical Care, Waltham, MA, USA).

### ■ Enmascaramiento



Doble ciego.

### ■ Ámbito



Pacientes reclutados en 15 centros de 3 países (Australia, Nueva Zelanda y Singapur).

### ■ Pacientes



#### ■ Criterios de inclusión

Pacientes adultos (mayores de 18 años) que hubieran iniciado tratamiento renal sustitutivo con DP en los 90 días anteriores debido a una enfermedad renal crónica. Debían tener un filtrado glomerular > 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y una diuresis diaria > 400 ml.

#### ■ Criterios de exclusión

Expectativa de vida inferior a 12 meses, embarazo o lactancia, antecedentes de enfermedad neoplásica en los 5 años previos (con excepción de algunos carcinomas in situ cutáneos o mucosos), infección aguda en el momento de la asignación, contraindicación para hacer DP, cualquier problema físico o mental que interfiriera

con la capacidad del paciente para desarrollar este protocolo, presencia o sospecha de alergia a alguno de los productos estudiados o relacionados con ellos y la participación en cualquier otro ensayo clínico diseñado para modificar la tasa de cambio de la función renal residual.

### ■ Intervenciones

De los 532 pacientes cribados, finalmente se aleatorizaron 185 pacientes de la siguiente manera:

- Grupo que usó soluciones con pH neutro, lactato como tampón y baja concentración de PDG (n = 92).
- Grupo que usó soluciones convencionales (n = 93).

### ■ Variables de resultado

#### ■ Variable principal

Tasa de infecciones peritoneales.

#### ■ Variables secundarias

Gravedad de las infecciones peritoneales y tasas de hospitalización relacionadas con las peritonitis.

### ■ Tamaño muestral



Este trabajo consiste en un análisis post hoc del estudio BalANZ. Se estimó que dicho estudio debería reclutar a 336 pacientes (168 en cada brazo de tratamiento) para detectar diferencias en la pendiente de descenso de la función renal residual entre los 2 grupos, con una potencia estadística del 80%, asumiendo un error tipo 1 del 5%. El reclutamiento de pacientes comenzó en noviembre de 2004, con la idea de tenerlo finalizado en diciembre de 2008 y concluir el período de seguimiento en diciembre de 2010. Sin embargo, en octubre de 2008 solo se había reclutado a 185 pacientes (el 55% del objetivo). En ese momento, se decidió la suspensión del reclutamiento de pacientes debido a la escasa posibilidad de completar la tasa de reclutamiento en un período razonable, y se continuó con el seguimiento hasta que el último paciente reclutado completó los 2 años de seguimiento.

### ■ Determinación de la carga de glucosa administrada

La carga diaria de glucosa administrada se calculó como la suma en gramos de la glucosa contenida en todas las soluciones de DP recibidas cada día.

\*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

### ■ Estadística

Además de las pruebas estadísticas comúnmente utilizadas en estudios semejantes, los autores consideraron la sobrecarga de glucosa como una variable dependiente del tiempo, al incrementarse progresivamente a lo largo del período de seguimiento la cantidad de glucosa contenida en las soluciones de DP.

### ■ Definición de los grupos

La media de glucosa diaria recibida por los pacientes fue de 123,1 g diarios. Los autores definieron entonces

2 grupos para el análisis de resultados, que incluyeron a los pacientes que recibían una carga de glucosa por debajo o por encima de la media.

### ■ Promoción

Este estudio fue financiado por Fresenius Medical Care. Algunos de los autores habían recibido previamente honorarios y financiación para congresos por parte de Baxter y Fresenius Medical Care. Otros autores declararon ausencia de apoyo financiero o de conflicto de intereses.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Exposición a la glucosa

A lo largo de los 2 años de seguimiento, se produjo un incremento en la carga de glucosa de las soluciones de diálisis que recibieron los pacientes. Este incremento fue mayor entre los pacientes que recibían inicialmente menor carga de glucosa.

### Exposición a la glucosa y riesgo de peritonitis

No hubo diferencias significativas en cuanto a la tasa de peritonitis entre los pacientes que recibieron mayor o menor sobrecarga de glucosa en las soluciones de diálisis. Tampoco hubo diferencias en el número de pacientes que tuvo al menos una peritonitis ni en cuanto al tiempo libre de infección peritoneal. Estos resultados se mantuvieron usando la glucosa como variable dependiente del tiempo. Ninguna de las variables analizadas en este estudio fue predictora independiente de aparición de peritonitis, aunque el uso de soluciones con pH neutro y baja concentración de PDG se acercó a la significación ( $p = 0,06$ ). Los gérmenes que más frecuentemente causaron las infecciones peritoneales fueron *Staphylococcus* coagulasa negativos, seguidos de otros gérmenes Gram positivos. No hubo relación entre la carga de glucosa y la presencia de unos u otros gérmenes. Sí se encontró una relación entre peritonitis por varios organismos Gram negativos y el empleo de soluciones con menor carga de glucosa (el 85 frente al 15%;  $p = 0,045$ ).

### Exposición a la glucosa y gravedad del primer episodio de peritonitis

Los episodios de peritonitis fueron catalogados, por los médicos responsables, como leves, moderados y graves. No hubo diferencias entre la gravedad de la infección peritoneal y el uso de unas u otras soluciones de diálisis. Tampoco en la tasa de pacientes que requirió ingreso hospitalario por este motivo ni en la duración de la estancia hospitalaria.

### Otros análisis

No hubo diferencias en cuanto al número de pacientes con peritonitis recidivante, en los transferidos a hemodiálisis por fallo de la técnica de DP relacionada con la infección peritoneal ni en los que fallecieron.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

A pesar de que se ha descrito que la glucosa de las soluciones de DP produce efectos deletéreos a niveles local y sistémico, este análisis post hoc del estudio BalANZ no fue capaz de encontrar ninguna relación entre el uso de soluciones de DP bajas en glucosa y una menor frecuencia de aparición de episodios de infección peritoneal, el tiempo hasta la primera peritonitis, la gravedad de esta ni las tasas de hospitalización y días de ingreso hospitalario.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Interesante trabajo donde se trata de buscar asociación entre la carga de glucosa de las soluciones de DP que reciben los pacientes bajo esta modalidad de tratamiento renal sustitutivo y la aparición y gravedad de la peritonitis. A pesar de que se ha demostrado que la carga de glucosa condiciona efectos locales y sistémicos que podrían incrementar las tasas de peritonitis, este trabajo no encuentra tal asociación. A lo largo de los últimos años se han publicado varios trabajos que abogan por una asociación entre carga de glucosa y aparición de peritonitis y otros que no encuentran esta relación. Algunos estudios se realizaron en un único centro y otros fueron multicéntricos; hay trabajos en poblaciones incidentes y otros en prevalentes en DP; algunos consideran la función renal residual y otros no; hay trabajos que cuentan solo la primera peritonitis y otros, la suma de todas las peritonitis acaecidas

durante el período de seguimiento<sup>1-6</sup>. La heterogeneidad de los estudios hace que sea imposible una conclusión definitiva. El presente trabajo tiene importantes fortalezas, como que se trate de un estudio contemporáneo, con las pautas de DP que habitualmente se utilizan, que evalúe pacientes incidentes de varios centros sanitarios de 3 países, y que fueran seguidos durante 2 años. La carga de glucosa se analiza en un análisis por intención de tratar y también como variable dependiente del tiempo, lo cual da mayor solidez a los resultados. Además, se hacen diversos ajustes para validar los resultados.

Frente a la solidez del estudio, también existen algunos puntos débiles. Por un lado, se trata de un análisis post hoc, es decir, el estudio no estaba diseñado ni planeado para buscar este resultado, sino que es algo que se encontró a posteriori. Análisis post hoc implica que se formaron los grupos una vez que ya se disponía de los resultados finales, lo cual resta alguna credibilidad a las conclusiones; por este motivo, no se puede inferir causalidad (o falta de ella). Por otro lado, el estudio original (BalANZ Trial) no alcanzó el tamaño muestral deseado para demostrar lo que se buscaba, por la imposibilidad de reclutar a los pacientes en unos plazos oportunos. La incidencia de peritonitis fue moderada, lo cual puede derivar en la aparición de un error estadístico tipo 2. Finalmente, la fórmula para calcular la carga de glucosa procedente de las soluciones de DP que recibieron los pacientes, aunque procede de estudios previamente publicados, puede tener algún tipo de error.

### ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

A pesar de que parece lógico pensar que la sobrecarga de glucosa de las soluciones de DP pudiera incrementar las tasas de incidencia y la gravedad de las infecciones peritoneales, este análisis post hoc de un ensayo clínico previo no encuentra tal asociación. Probablemente sean múltiples los factores que favorezcan la aparición de infecciones peritoneales, que van desde las propias de los materiales utilizados en la diálisis (la concentración de glucosa de las soluciones, la biocompatibilidad de estas, los sistemas de conexión) a la técnica de conexión (habilidades y dedicación del paciente) o a circunstancias propias de los pacientes (colonización por gérmenes, presencia de divertículos en el colon, microperforaciones en él, etc.). Por todo esto, va a resultar complicado que el abordaje de una sola de las variables implicadas pueda derivar en cambios sustanciales (o estadísticamente significativos) en la aparición de una complicación grave y frecuente, como la infección peritoneal en los pacientes en DP. Se requieren estudios con mayor número de pacientes y tiempo de seguimiento para alcanzar conclusiones fehacientes al respecto. En cualquier caso, y sobre la base de toda la bibliografía publicada hasta ahora, parece razonable utilizar regímenes de DP con pH neutro, lo más biocompatibles posible y con la menor carga de glucosa para el tratamiento de los pacientes en DP.

### ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Infección peritoneal

**Subespecialidad:** Diálisis peritoneal

**Tipo de artículo:** Tratamiento

**Palabras clave:** Diálisis peritoneal. Infección peritoneal. Soluciones de diálisis peritoneal. Exposición a la glucosa

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Moderado

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Moderado

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wu HY, Hung KY, Huang TM, Hu FC, Peng YS, Huang JW, et al. Safety issues of long-term glucose load in patients on peritoneal dialysis—a 7-year cohort study. *PLOS One*. 2012;7:e30337.
2. Wen Y, Guo Q, Yang X, Wu X, Feng S, Tan J, et al. High glucose concentrations in peritoneal dialysate are associated with all-cause and cardiovascular disease mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2015;35:70-7.
3. Van Diepen AT, Van Esch S, Struijk DG, Krediet RT. The association between glucose exposure and the risk of peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2016;36:533-9.
4. Jiang N, Zhang Z, Fang W, Qian J, Mou S, Ni Z. High peritoneal glucose exposure is associated with increased incidence of relapsing and recurrent bacterial peritonitis in patients undergoing peritoneal dialysis. *Blood Purif*. 2015;40:72-8.
5. Cho Y, Johnson DW, Badve S, Craig JC, Strippoli GF, Wiggins KJ. Impact of icodextrin on clinical outcomes in peritoneal dialysis: a systematic review of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:1899-907.
6. Posthuma N, ter Wee P, Donker AJ, Dekker HA, Oe PL, Verbrugh HA. Peritoneal defense using icodextrin or glucose for daytime dwell in CCPD patients. *Perit Dial Int*. 1999;19:334-42.