

¿Las soluciones con baja concentración de productos de degradación de la glucosa (Gambrosol trio®) enlentecen la pérdida de función renal residual en pacientes en diálisis peritoneal?

Haag-Weber M, Krämer R, Haake R, Shariful Islam M, Prischl F, Haug U, et al., and on behalf of the DIUREST Study Group. Low-GDP fluid (Gambrosol trio®) attenuates decline of residual renal function in PD patients: a prospective randomized study. *Dial Transplant* 2010;25:2288-2296.

Análisis crítico: **Mercè Borràs Sans**

Servicio de Nefrología. Hospital Arnau de Vilanova de Lleida

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2010.Nov.10720

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio experimental, prospectivo, controlado, aleatorizado y multicéntrico, con un seguimiento de 18 meses.

■ Asignación

- Asignación central efectuada por tabla numérica aleatoria y estratificada por la presencia de diabetes.

■ Enmascaramiento

- No hubo enmascaramiento.

■ Ámbito

- Estudio realizado en 15 centros de diálisis en Alemania, siete en Francia y uno en Austria. El período de estudio fue del año 1999 al 2005.

■ Pacientes

- Pacientes incidentes y prevalentes en diálisis peritoneal (DP) con edades comprendidas entre 18 y 80 años que tenían un filtrado glomerular ≥ 3 ml/min (media aritmética del aclaramiento renal de urea y creatinina) o ≥ 6 ml/min (aclaramiento de creatinina) calculado en orina de 24 horas. Se aleatorizan 80 pacientes y se incluyen para análisis 69 pacientes, 43 en el grupo estudio y 26 en el grupo control.

■ Intervenciones

- Asignación aleatoria a solución de DP con baja concentración de productos de degradación de la glucosa (PDG), Gambrosol trio®, o a solución convencional, 50% Gambrosol®, 31% Stay-safe y 19% Dianeal. La prescripción (modalidad de DP,

número de intercambios, volumen infundido y concentraciones de calcio y glucosa de la solución) se hacía según necesidades individuales y criterio clínico.

■ Variables de resultado

La variable principal del estudio fue la comparación de la evolución de la función renal residual (FRR) según la solución de DP utilizada.

■ Tamaño de la muestra

- Se calculó un tamaño muestral de 66 pacientes para detectar, con una potencia de 80% y una significación de 0,05, una diferencia de 1 ml/min/1,73 m² en la pendiente de pérdida de FRR entre ambos grupos. Se aleatorizaron 80 pacientes presumiendo una pérdida de datos de FRR en el 20% de los pacientes.

■ Estadística

Evolución de la FRR por análisis de regresión multivariante para muestras repetidas ajustado por las covariables significativas como la edad, diabetes, género, tiempo en DP, medicación con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y bloqueadores de los receptores de la angiotensina (ARA) e interacciones posibles.

■ Promoción

Financiado por Gambro, Hechingen, Alemania. Los autores hacen declaración de conflicto de intereses.

■ RESULTADOS

Análisis basal de los grupos

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en la edad, peso, sexo, porcentaje de diabéticos, tiempo en diálisis o nefropatía primaria. Tampoco hubo diferencias en el volumen de orina ni en la FRR.

Resultados principales

Se observaron cambios en la FRR mensual diferentes entre los dos grupos: -1,5% (intervalo de confianza [IC] 95% = -3,07% a +0,03%) en el grupo de pacientes con soluciones de bajo contenido en PDG frente a -4,3% (IC 95% = -6,8% a -2,06%) en el grupo tratado con soluciones convencionales ($p = 0,0437$ para la comparación entre los dos grupos). Al cabo de 18 meses, la FRR fue superior en el grupo con bajo contenido en PDG en 2,3 ml/min/1,73 m². Al corregir por las distintas covariables, el análisis demostró que la diferencia en la pérdida de FRR entre ambos grupos era independiente del tratamiento con IECA o ARA.

Otros resultados

No se observaron diferencias entre ambos grupos en el balance de líquidos, la proteína C reactiva, la albúmina, el calcio sérico, el transporte peritoneal, y los episodios de peritonitis durante el tiempo de seguimiento.

Los niveles de fósforo aumentaron significativamente en el grupo de soluciones convencionales y los niveles de CA 125 fueron superiores y se mantuvieron más elevados en el grupo de soluciones con bajo contenido de PDG.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Este estudio prospectivo y aleatorizado en pacientes incidentes y prevalentes en DP demuestra, por primera vez, un efecto positivo en el mantenimiento de la FRR de las soluciones de diálisis con concentraciones mínimas de PDG (Gambrosol trio®).

■ COMENTARIOS

Los PDG formados en las soluciones de DP son precursores de los productos finales de la glicosilación avanzada conocidos como AGE. El efecto deletéreo de los PDG tiene lugar a nivel local, es uno de los mecanismos fundamentales relacionados con la toxicidad peritoneal de la glucosa de las soluciones de DP, y a nivel sistémico. Los AGE se eliminan fundamentalmente por vía renal y se ha demostrado que estos productos pueden inducir apoptosis de las células renales tubulares¹.

La introducción de los sistemas con doble o triple cámara ha permitido la utilización de soluciones de DP con baja concentración en PDG. Los estudios *in vitro* y en animales de experimentación han demostrado una menor lesión estructural en la membrana peritoneal con las soluciones bajas en PDG. En los estudios clínicos la utilización de soluciones bajas en PDG mejora los marcadores de integridad mesotelial (CA 125).

A pesar de estos datos, faltan evidencias clínicas que muestren claros beneficios de la utilización de soluciones bajas en PDG. Múltiples estudios han demostrado la importancia del mantenimiento de la FRR para la supervivencia del paciente en DP. Además, los PDG vía AGE tienen efectos sistémicos y renales. Con estas consideraciones no es de extrañar que diversos grupos de investigación hayan intentado relacionar el uso de soluciones de DP biocompatibles^{2,3} con la FRR, aunque los resultados han sido diversos^{2,3}.

El estudio DIUREST demuestra en este ensayo contro y aleatorizado una reducción de pérdida de FRR en pacientes en DP con soluciones bajas en PDG respecto a un grupo de pacientes con soluciones convencionales. Sin duda es un resultado relevante y alentador a nivel clínico. El estudio cuenta con puntos fuertes que apoyan la conclusión. En primer lugar, se trata de un estudio aleatorizado, con un tiempo considerable de seguimiento y con muchas determinaciones de FRR (basal y cada 4-6 semanas). En segundo lugar, los pacientes tienen un nivel relativamente conservado de FRR en el momento de la inclusión. Por último, los pacientes de ambos grupos presentan una tasa baja y similar de peritonitis durante el seguimiento.

Sin embargo, el estudio de Haag-Weber et al. presenta algunos puntos débiles que cabe considerar. El primero de ellos es el elevado porcentaje de pérdidas iniciales de pacientes en el grupo tratado con soluciones convencionales respecto al grupo tratado con soluciones de bajo contenido en PDG. Aunque los grupos fueron aleatorizados, no puede descartarse un sesgo

de selección. El segundo punto es no haber estratificado a los pacientes según el uso de IECA y ARA; sin embargo, el análisis estadístico intenta hacer un ajuste de estas covariables y confirma un efecto independiente de las soluciones bajas en PDG sobre la reducción de pérdida de FRR en los pacientes en DP.

Por último, y muy importante, se encuentra el problema de cómo se ha evaluado el balance de líquidos. Si la variable principal de estudio es la FRR, es fundamental conocer con detalle el estado de hidratación de los pacientes y el balance de líquidos. Es decir, si se afirma que las soluciones bajas en PDG tienen un efecto positivo en el mantenimiento de la FRR, es obligado asegurarse de que este mantenimiento no es a expensas de una sobrecarga de líquidos. En el estudio, el estado de hidratación se valora con el peso y la presión arterial, sin hallar diferencias significativas entre ambos grupos. Para futuros estudios quizá sería recomendable añadir otros métodos de valoración, por ejemplo, la bioimpedancia, puesto que es bien conocida la dificultad de valorar el estado real de hidratación de los pacientes en DP. Sin embargo, el principal problema radica en el balance de líquidos. La ultrafiltración se mide sin considerar el peso de la bolsa antes de la infusión, es decir, no tiene en cuenta las diferencias de llenado. Esto es especialmente importante al comparar soluciones de diferentes empresas comerciales. Los autores mencionan esta limitación. Los resultados demuestran que no existen diferencias en las ultrafiltraciones no corregidas entre los dos grupos. Con estos datos concluyen que el enlentecimiento de pérdida de FRR en el grupo tratado con soluciones bajas en PDG no parece relacionarse con el balance de líquidos ni con el estado de hidratación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Justo P, Sanz AB, Egido J, et al. 3,4-Dideoxyglucosone-3-ene induced apoptosis in renal tubular epithelial cells. *Diabetes* 2005;54:2424-29.
2. Williams JD, Topley, Craig JK, et al. The Euro_Balance Trial: the effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (Balance) on the peritoneal membrane. *Kidney Int* 2004;66:408-18.
3. Fan SLS, Pile T, Raftery MJ, et al. Randomized controlled study of biocompatible peritoneal dialysis solution: effect on residual renal function. *Kidney Int* 2008;73:200-6.
4. Justo P, Sanz AB, Egido J, et al. 3,4-Dideoxyglucosone-3-ene induced apoptosis in renal tubular epithelial cells. *Diabetes* 2005;54:2424-9.
5. Williams JD, Topley, Craig JK, et al. The Euro-Balance Trial: the effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (Balance) on the peritoneal membrane. *Kidney Int* 2004;66:408-18.
6. Fan SLS, Pile T, Raftery MJ, et al. Randomized controlled study of biocompatible peritoneal dialysis solution: effect on residual renal function. *Kidney Int* 2008;73:200-6.

CONCLUSIONES DEL REVISOR

Ensayo controlado y aleatorizado que muestra un enlentecimiento de la pérdida de FRR en el grupo de pacientes de DP con soluciones bajas en PDG (Gambrosol trio®) respecto al grupo tratado con soluciones convencionales. De confirmarse estos resultados en otros estudios, la preservación de la FRR en los pacientes en DP será un beneficio suficientemente relevante para justificar la prescripción de soluciones bajas en PDG.

CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Diálisis peritoneal.

Tema: Soluciones de diálisis.

Palabras clave: Diálisis peritoneal. Soluciones de diálisis con bajo contenido en productos de degradación de la glucosa. Función renal residual.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA: Moderada.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Bajo.

(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).

Enviado a Revisar: 7 Nov. 2010 | Aceptado el: 7 Nov. 2010