

El uso de icodextrina en diálisis peritoneal ¿mejora la supervivencia de la técnica en pacientes diabéticos?

Takatori Y, Akagi S, Sugiyama H, et al. Icodextrin increases technique survival rate in peritoneal dialysis patients with diabetic nephropathy by improving body fluid management: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1337-44.

Análisis crítico: César Remón-Rodríguez, Pedro L. Quirós-Ganga
Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Puerto Real. Cádiz

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2012.Jun.11607

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico prospectivo aleatorizado con grupo control y diseño abierto, multicéntrico, con seguimiento a 24 meses.

■ Asignación

- Aleatoria a uno de los dos grupos en proporción 1:1; no se especifica el método de aleatorización.

■ Enmascaramiento

- Abierto, no enmascarado.

■ Ámbito

- Hospital Universitario de Okayama, Japón. Reclutamiento durante los años 2005 a 2007.

■ Pacientes

- 41 pacientes con diagnóstico de nefropatía diabética y enfermedad renal crónica en estadio V, incidentes (primer tratamiento renal sustitutivo) en diálisis peritoneal (DP), en el período de mayo de 2005 a abril de 2007 en el Hospital Universitario de Okayama y sus 22 hospitales afiliados.

Criterios de inclusión: diagnóstico de nefropatía diabética tipo I o tipo II, de más de 10 años de evolución, y presencia actual de retinopatía diabética.

Criterios de exclusión: edad < 18 o > 80 años, diuresis diaria < 400 ml, uropatía obstructiva neoplásica, vejiga neurógena, embarazo o haber tenido un tratamiento renal sustitutivo previo.

■ Intervenciones

Grupo control (GLU): 20 pacientes (13 hombres y 7 mujeres) tratados con soluciones de glucosa al 1,5 o al 2,5% (Dianeal PD 2 o PD 4, Baxter), con un máximo de 8 litros/día.

Grupo de icodextrina (ICO): 21 pacientes (14 hombres y 7 mujeres) tratados con un máximo de 6 litros/día de glucosa al 1,5 o al 2,5% (Dianeal PD 2 o PD 4, Baxter) más un intercambio de 1,5 o 2 litros de icodextrina al 7,5% (Extraneal, Baxter) durante la permanencia más larga, nocturna o diurna. No se

permitió el uso de glucosa a concentraciones > 2,5% en ninguno de los grupos.

■ Variables de resultado

Variable principal: tasa de supervivencia de la técnica a los 2 años, definida como la probabilidad de no haber sido salido de DP por sobrecarga de volumen, establecida por los siguientes criterios, a pesar de estar más de 4 semanas usando todos los cambios de glucosa con una concentración al 2,5%:

- Elevación de la presión arterial sistólica (PAS) > 40 mmHg o de la presión arterial diastólica (PAD) > 20 mmHg.
- Incremento de > 3 kg del peso corporal en un período de dos semanas.
- Edemas generalizados intratables.
- Aumento de > 8% del índice cardiotorácico (ICT).

■ Variables secundarias:

- Tasa de pérdida de función renal residual (FRR).
- Estado metabólico hidrocarbonado y lipídico.

■ Variables exploratorias:

- Para el estado de hidratación: peso corporal, presión arterial (PA), ICT, volumen de ultrafiltración.
- Para el perfil metabólico: hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), albúmina glicosilada, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos.
- Para la medida de la FRR: aclaramiento medio de urea y creatinina, volumen urinario diario, aclaramiento renal de creatinina (CICr) y Kt/V semanal, medidos en el mes 1 (basal), y a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses desde el inicio de la DP.
- Otros: péptido natriurético atrial (PNA), medido a los 1, 3, 12 y 24 meses, y test de equilibrio peritoneal estándar, realizado a los 1, 12 y 24 meses, evaluándose la concentración dializado/plasma (D/P) de creatinina a las 4 horas.

■ Tamaño muestral

- No se justifica.



■ Estadística

Curvas de supervivencia de la técnica por el método de Kaplan-Meier. Comparación de curvas por el test de *log-rank*. Test *t* de Student para muestras pareadas y test exacto de Fisher. Se utilizó la distribución de Poisson para analizar hospitalizaciones y peritonitis. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado significativo.

■ Promoción

Los autores declaran ausencia de conflicto de intereses.

■ Ética y registro

Protocolo aprobado por los comités de ética del Hospital Universitario de Okayama. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado. Registrado en University Hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry (ID: UMIN00001040).

■ RESULTADOS PRINCIPALES**Análisis basal de los grupos**

Ambos grupo fueron similares, sin diferencias significativas en las siguientes variables demográficas y clínicas: sexo, edad (media 56 años), peso corporal, PAS, PAD, ICT, diuresis, PNA, CICr, D/P creatinina, urea, creatinina y albúmina séricas, Hb y albúmina glicosiladas, colesterol total, colesterol LDL y HDL.

Los pacientes en ambos grupos fueron categorizados por los resultados del PET en cuatro categorías: alto, medio-alto, medio-bajo y bajo transportador.

Variable principal (tabla 1)**Tabla 1. Variable principal**

	Grupo ICO (n = 21)	Grupo GLU (n = 20)
Salida de técnica por sobrecarga de volumen n (%)	3 (14,3)	9 (45,0)
RR (IC 95%)	0,32 (0,10 a 1,01)	
RAR (%) (IC 95%)	30,7 (4,3 a 57,2)	
RRR (%) (IC 95%)	68 (-1 a 90)	
NNT (IC 95%)	4 (2 a 24)	

GLU: grupo control; IC: intervalo de confianza; ICO: grupo de icodextrina; NNT: número necesario tratar para beneficio; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRR: reducción relativa del riesgo.

Variables secundarias y exploratorias

- Ultrafiltración neta: fue significativamente mayor en el grupo ICO en todo el período de estudio desde la medida basal hasta el final del seguimiento.
- Diuresis: disminuye progresivamente durante el período de observación en los dos grupos, de forma significativa con respecto a la situación basal, pero sin diferencias estadísticas entre ellos, aunque la caída es mayor en el grupo ICO.
- Aclaramiento renal de creatinina: tiene un comportamiento similar al descrito para la diuresis.
- D/P de creatinina a las 4 horas: se incrementa progresivamente en ambos grupos, algo más en el grupo control, sin que existan diferencias significativas entre ellos, aunque sí con el valor inicial.
- Peso corporal: aumenta en el grupo control (GLU) y se mantiene en el grupo ICO, con significación estadística.
- PA: en el grupo ICO se observa buen control con descenso desde un valor medio basal de 157 ± 21 mmHg hasta 141 ± 15 mmHg ($p = 0,012$). En este grupo hubo un porcentaje menor de pacientes que precisaron incrementar dosis de fármacos antihipertensivos con respecto al control (33 frente a 65%), y también se pudo reducir en un mayor porcentaje (24 frente a 5%).
- ICT y PNA: se incrementan significativamente en el grupo GLU con respecto al valor basal, y permanecen elevados durante todo el período de observación.

- Hb glicosilada: aunque en períodos intermedios de observación se eleva más en el grupo GLU, al final del seguimiento no hay diferencias significativas con el grupo ICO.
- Albúmina glicosilada: disminuye significativamente en el grupo ICO con respecto al grupo GLU a los 3 y 6 meses, pero no hay diferencias significativas en el último período del estudio.
- Exposición peritoneal a la glucosa: no hay diferencias en la exposición diaria entre los valores basales y finales en cada grupo, pero sí hay diferencias entre ellos, aunque no son significativas.
- Metabolismo lipídico: el colesterol total se incrementa a los 3 y 6 meses en el grupo GLU, pero no existen diferencias significativas en el colesterol total, ni en las fracciones HDL y LDL, ni en los triglicéridos al final del estudio, ni entre los grupos con respecto a los valores basales.

Efectos adversos

En el grupo GLU: una muerte súbita de causa desconocida y un infarto cerebral.

En el grupo ICO: un cáncer gástrico y dos peritonitis recurrentes.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes incidentes con nefropatía diabética, una terapia de DP utilizando soluciones con icodextrina presenta beneficios sobre la supervivencia de la técnica, pero no así sobre la función renal residual ni la función peritoneal cuando se compara con soluciones de glucosa.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Ensayo clínico sin enmascaramiento, con dos grupos paralelos, uno en tratamiento en DP con solución de icodextrina en el esquema diario y otro solo con glucosa, cuyos resultados sugieren que el uso de icodextrina mejora la supervivencia de la técnica de DP en pacientes incidentes con nefropatía diabética, obteniendo una superior ultrafiltración y por tanto una menor sobrecarga de volumen. Sin embargo, no se encuentran resultados positivos con respecto a la protección de la función renal residual. Parece que esto podría ser explicado por el mayor volumen ultrafiltrado, que conduciría a una disminución de la diuresis residual. Tampoco encuentran ventajas con respecto al control del metabolismo hidrocarbonado ni lipídico.

Estudio adecuado en diseño, aunque con ciertas limitaciones y/o consideraciones:

- No se justifica el tamaño muestral y en los resultados la precisión de la estimación del efecto es pobre (intervalo de confianza al 95% entre 0,10 y 1,01).
- No se describe el método utilizado para la asignación al tratamiento.
- Es llamativo que el fallo de la técnica es del 55% a los dos años, mayor que lo publicado en la mayoría de las series¹. Los autores explican este hecho al no permitir el uso de glucosa a concentraciones > 2,5% para evitar efectos metabólicos desfavorables y sobre la membrana peritoneal. Creemos que esto es una limitación del estudio, porque se trata de una práctica en la actividad clínica habitual y podría haber mejorado la supervivencia de la técnica en el grupo de glucosa, aunque a costa de un empeoramiento del metabolismo hidrocarbonado y lipídico, con lo que esto ha podido quedar enmascarado en el estudio.
- Aunque en el texto del ensayo clínico se refiere que tanto el ICT como el PNA se incrementan significativamente en el grupo GLU con respecto al valor basal y permanecen elevados durante todo el período de observación, al analizar las gráficas evolutivas para el grupo ICO, no comentadas en el texto, se observa también un incremento similar a partir del tercer mes que no adquiere significación porque el valor de partida en este grupo es superior en los dos parámetros. A nuestro juicio, no está suficientemente explicado todo esto en el texto, por lo que su interpretación resulta difícil o dudosa.
- Llama la atención que en tan solo 24 meses, y en ambos grupos, exista un incremento significativo del D/P de creatinina hacia altos transportadores, con diferencias significativas, y esto a pesar de no usar concentraciones de glucosa > 2,5%.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El uso de icodextrina en el tratamiento de DP para pacientes diabéticos incidentes tiene efecto sobre la supervivencia de la técnica mediado por una mayor ultrafiltración y menor sobrecarga de volumen, pero no presenta diferencias en la función renal residual, en la función peritoneal ni en el metabolismo hidrocarbonado ni lipídico.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Diálisis peritoneal.

Tema: Soluciones con icodextrina. Supervivencia de la técnica.

Tipo de artículo: Tratamiento.

Palabras clave: Diálisis peritoneal. Soluciones. Icodextrina. Supervivencia de la técnica. Ultrafiltración. Nefropatía diabética. Ensayo clínico controlado.

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil.

(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).

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Remón Rodríguez C, Quirós Ganga PL, Gil Cunquero JM, Ros Ruiz S, Aresté Fosalba N, Ruiz Fernández A, et al. Diez años de diálisis peritoneal en Andalucía (1999-2008): datos epidemiológicos, tipos de tratamiento, peritonitis, comorbilidad y supervivencia de pacientes y técnica. *Nefrología* 2010;30:46-53.