



DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA

TESIS DOCTORAL

“FACTORES ASOCIADOS A LA SUPERVIVENCIA
EN DIÁLISIS PERITONEAL”

AUTOR:

- EDUARDO MUÑOZ DE BUSTILLO LLORENTE.

DIRECTORES:

- JESÚS OLIVARES MARTÍN.

- FRANCISCO JAVIER PÉREZ CONTRERAS.



AGRADECIMIENTOS:

- A todos los miembros del registro “Levante” de diálisis peritoneal, sin cuya continua y minuciosa labor no sería posible realizar trabajos como este.

- A Fernando Borrás Rocher, por su inestimable ayuda en el análisis estadístico.



“Quién no sabe lo que busca, no ve lo que encuentra”

Claude Bernard (1813-1878).



0- ÍNDICE:

Pag.

0.- ÍNDICE.....	5
1.- ABREVIATURAS.....	9
2.- INTRODUCCIÓN.....	11
2.1.-La enfermedad renal crónica.....	13
2.1.1.- Definición.....	13
2.1.2.- Clasificación de la enfermedad renal crónica.....	14
2.1.3.- Prevalencia de la enfermedad renal crónica	15
2.1.4.- La enfermedad renal crónica como problema sanitario de primer orden....	16
2.1.5.- Las diferentes modalidades de tratamiento de la enfermedad renal crónica grado V.....	17
2.2.- La diálisis peritoneal.....	19
2.2.1.- La membrana peritoneal	19
2.2.2.- La diálisis peritoneal como tratamiento renal sustitutivo.....	20
2.2.3.- Fundamentos teóricos de la diálisis peritoneal.....	21
2.2.4.- La técnica de la diálisis peritoneal.....	23
a.- Componentes de la técnica de diálisis peritoneal.....	23
b.- La Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (DPCA).....	23
c.- La Diálisis Peritoneal Automatizada (DPA).....	24
2.2.5.- Soluciones de diálisis peritoneal.....	25
2.2.6.- Diálisis peritoneal adecuada.....	26
a.- Concepto de diálisis adecuada.....	26
b.- La medida de la dosis de diálisis.....	27
c.- El transporte peritoneal.....	28

2.2.7.- Complicaciones de la diálisis peritoneal.....	29
a.- Complicaciones infecciosas.....	30
b.- Complicaciones no infecciosas.....	31
2.2.8.- La supervivencia de la técnica de diálisis peritoneal.....	34
2.2.9.- La supervivencia de los pacientes en diálisis peritoneal.....	35
2.2.10.- Controversias e incertidumbres en los estudios de supervivencia: justificación del presente estudio.....	38
2.2.11.- El registro “Levante” de diálisis peritoneal.....	42
3.- OBJETIVOS.....	45
4.- PACIENTES.....	49
5.- MÉTODOS.....	53
5.1.- Diseño.....	55
5.2.- Definición de variables.....	55
5.2.1.- Periodos de estudio.....	55
5.2.2.- Variables clínicas.....	55
5.2.3.- Adecuación, nutrición y cinética peritoneal.....	60
5.3.- Análisis estadístico.....	61
5.3.1.- Análisis descriptivo.....	61
5.3.2.- Análisis de supervivencia.....	62
5.3.3.- Soporte informático.....	65
6.- RESULTADOS.....	67
6.1.- Análisis descriptivo.....	69
6.1.1.- Características demográficas.....	69
6.1.2.- Características clínicas.....	71
6.1.3.- Características técnicas.....	73

6.1.4.- Adecuación, nutrición y cinética peritoneal.....	76
6.2.- Supervivencia de los pacientes.....	83
6.2.1.- Supervivencia de los pacientes: Análisis univariante.....	87
a.- Factores demográficos.....	87
b.- Factores clínicos.....	92
c.- Factores técnicos.....	112
d.- Adecuación, nutrición y cinética peritoneal.....	115
6.2.2.- Supervivencia de los pacientes. Análisis multivariante.....	129
6.3.- Supervivencia de la técnica.....	133
6.3.1.- Supervivencia de la técnica: Análisis univariante.....	137
a.- Factores demográficos.....	137
b.- Factores clínicos.....	139
c.- Factores técnicos.....	144
d.- Adecuación, nutrición y cinética peritoneal.....	146
6.3.2.- Supervivencia de la técnica: Análisis multivariante.....	152
6.4.- Supervivencia de los pacientes anúricos.....	155
6.4.1.- Factores asociados a la supervivencia de los pacientes anúricos.....	159
7.- DISCUSIÓN.....	165
7.1.- La supervivencia de los pacientes en diálisis peritoneal.....	167
7.1.1.- El papel de la comorbilidad.....	172
7.1.2.- El impacto de las peritonitis en la supervivencia.....	185
7.1.3.- La supervivencia según la técnica de diálisis peritoneal:	
DPCA versus DPA y uso de icodextrina.....	190
7.1.4.- La supervivencia según la adecuación de la diálisis.....	192
7.1.5.- La supervivencia de los pacientes anúricos.....	195

7.1.6.- La asociación de la permeabilidad peritoneal con la supervivencia.....	197
7.1.7.- La supervivencia según la situación nutricional.....	200
7.2.- La supervivencia de la técnica de diálisis peritoneal.....	202
7.3.- Fortalezas y debilidades del estudio.....	211
8.- CONCLUSIONES.....	213
9.- BIBLIOGRAFÍA.....	219
10.- ANEXOS.....	253



1.- ABREVIATURAS:

DM: Diabetes mellitus.

DP: Diálisis peritoneal.

DPA: Diálisis peritoneal automatizada.

DPCA: Diálisis peritoneal continua ambulatoria.

ECV: Enfermedad cerebrovascular.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ERC: Enfermedad renal crónica.

EVP: Enfermedad vascular periférica.

FGR: Filtrado glomerular renal.

FRR: Función renal residual.

HR: Hazard ratio.

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

IRC: Insuficiencia renal crónica.

HD: Hemodiálisis.

HTA: Hipertensión arterial.

ICD: Índice de comorbilidad de Davies.

ICD-M: Índice de comorbilidad de Davies modificado.

MIA: Malnutrición-inflamación-arteriosclerosis.

PCR: Proteína C reactiva.

PCRn: Tasa de catabolismo proteico normalizada (Protein Catabolic Rate).

TA: Tensión arterial.

TEP: Test de equilibrio peritoneal.

TRS: Tratamiento renal sustitutivo.

TxR: Trasplante renal





2.- INTRODUCCIÓN.



2.1.-LA ENFERMEDAD RENAL CRONICA:

2.1.1.- Definición:

En los últimos años hemos asistido a una interesante discusión sobre la necesidad de llegar a un consenso internacional en torno al concepto de la enfermedad renal crónica (ERC) que permitiera un lenguaje común a la hora de abordar el problema (1). Fruto de la mencionada inquietud se puso en marcha la iniciativa KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), una conferencia internacional de expertos creada a instancias de la Sociedad Internacional de Nefrología con el objetivo de definir el ámbito de la ERC y consensuar una clasificación en función de su severidad. Las conclusiones de dicho panel de expertos han gozado de una rápida y amplia aceptación, de tal forma que desde su publicación en el año 2005 definimos la ERC de acuerdo a los siguientes dos criterios (1):

1- La presencia de daño renal de 3 o más meses de duración, entendiendo como tal toda anomalía estructural o funcional del riñón que, aunque en un primer momento no curse con una disminución del filtrado glomerular renal (FGR), pueda conducir con el tiempo a ella. Dicha anomalía renal queda puesta de manifiesto a través de cambios patológicos o por la presencia de diversos marcadores de daño renal, tales como alteraciones en la composición de la sangre o la orina o anomalías en pruebas de imagen.

2- La determinación de un FGR menor de $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ durante 3 o más meses, tanto en presencia como en ausencia de daño renal conocido.

2.1.2.- Clasificación de la enfermedad renal crónica:

De acuerdo asimismo con las conclusiones de la KDIGO, la ERC se clasifica en cinco grados o estadios de acuerdo a su severidad (1):

1- Grado I: Incluye todo daño renal que curse con un FGR normal o aumentado (≥ 90 ml/min/1,73 m²) y se manifiesta en forma de microalbuminuria, proteinuria, y/o hematuria.

2- Grado II: Se define por la presencia de daño renal con leve descenso del FGR, es decir, entre 60-89 ml/min/1,73 m². Se manifiesta asimismo desde un punto de vista clínico por microalbuminuria, proteinuria, y/o hematuria.

3- Grado III: Se define por un descenso moderado del FGR, es decir, un FGR entre 30 y 59 ml/min/1,73 m². Se trata, pues, de una insuficiencia renal crónica (IRC) en grado leve-moderado.

4- Grado IV: Se define por un descenso severo del FGR caracterizado por un FGR entre 15 y 29 ml/min/1,73 m². Se trataría pues, de una IRC avanzada.

5- Grado V: Fallo renal, es decir, un FGR inferior a 15 ml/min/1,73 m². Se trata de una IRC terminal y por ello susceptible de recibir tratamiento renal sustitutivo (TRS).

Desde el propio panel de expertos se ha insistido en la importancia del diagnóstico precoz y del seguimiento de los pacientes con cualquier grado de ERC, tanto por la tendencia a la progresión que caracteriza esta enfermedad en ausencia de control clínico, como por su importante influencia en el desarrollo de patología cardiovascular (1). De hecho, la ERC, incluso en sus fases más iniciales, se considera en la actualidad un factor determinante de morbimortalidad cardiovascular tan importante como el resto de factores de riesgo vascular establecidos considerados “clásicos”, tales como la diabetes

mellitus (DM), el tabaquismo, el sedentarismo, la hipertensión arterial (HTA) y la obesidad (2).

2.1.3.- Prevalencia de la enfermedad renal crónica:

La prevalencia de la ERC viene presentando en los últimos años un progresivo incremento que ha sido atribuido por un lado al aumento en la incidencia de otros procesos crónicos como la DM, la HTA y la obesidad, que es bien sabido contribuyen al desarrollo de daño renal, y por otro, al incesante envejecimiento de la población y a la mayor supervivencia de los pacientes prevalentes (3). Existen diversas evidencias epidemiológicas que corroborarían dicho incremento en la prevalencia de la ERC. Así, el estudio NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey), elaborado a partir de diversos datos de la situación de salud de la población norteamericana, nos ha permitido comparar la prevalencia de la ERC en dos periodos de tiempo: el primero, comprendido entre los años 1988 y 1994 y el segundo, entre los años 1999 y 2004. En el primer periodo del estudio (1988-1994), con una población analizada de 15.625 personas mayores de 20 años, se detectó una prevalencia global de ERC del 11% (3.3%, 3%, 4.3%, 0.2% y 0.2% correspondientes a los grados I, II, III, IV y V, respectivamente)(4). En el segundo periodo, con una población estudiada de 12.785 individuos, se pudo constatar un incremento de la prevalencia global de ERC hasta el 16,8 % (5,7% grado I, 5,4% grado II, 5,4% grado III y 0,4% los grados IV y V conjuntamente)(5).

En nuestro país en los últimos años se están destinando múltiples esfuerzos para conocer la prevalencia real de la ERC en la población general con objeto de poder diseñar una política sanitaria que concentre los esfuerzos en la detección precoz del problema y la prevención del desarrollo de la ERC a sus estadios más avanzados. En

esta línea, el estudio EROCAP (Enfermedad Renal Crónica en Centros de Atención Primaria) ha analizado la prevalencia de ERC grados III-V en una muestra de 9223 individuos mayores de 18 años que acudieron por alguna razón a un centro de atención primaria y que prestaron su consentimiento para ello (6). Del total de la muestra, se incluyeron para su análisis 7202 personas, objetivando una prevalencia de IRC (ERC III-V) del 21,3 que alcanzó el 28,3% en el caso de las mujeres y el 33,7% en mayores de 70 años (6). Si nos referimos exclusivamente a la prevalencia de ERC en la población general, en diciembre de 2007 se ha cerrado el ambicioso proyecto EPIRCE (Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España) que incluye 8400 participantes y del cual todavía no han trascendido resultados. En su muestra “piloto”, que incluyó 237 participantes procedentes de la provincia de Orense (Galicia), se pudo demostrar una prevalencia del 5,1% de ERC estadio III en la población general, elevándose ese porcentaje al 12,7% si se incluía a aquellos individuos con ERC estadio I-II (7).

2.1.4.- La enfermedad renal crónica como problema sanitario de primer

orden:

Como acabamos de ver, tanto por su elevada prevalencia como por las implicaciones que conlleva en el desarrollo de patología cardiovascular, la ERC constituye un problema sanitario de gran magnitud. Además, ya hemos destacado su carácter progresivo, que condiciona en muchos casos el lento desarrollo de IRC terminal, incluso a pesar de realizar un exhaustivo control médico (8). Precisamente, el desarrollo de IRC terminal (ERC grado V) supone uno de los retos más importantes a los que se enfrenta la atención sanitaria, no sólo por la mejora constante obtenida en los resultados de morbilidad y calidad de vida, sino por el elevado empleo de recursos

que dicho tratamiento conlleva. Además, el referido progresivo aumento de la prevalencia de la ERC, unido a la ampliación de los criterios para la inclusión de los pacientes en programa de TRS, ha condicionado un constante crecimiento en el número de pacientes que precisan técnicas de depuración extrarrenal, cifrado en torno a un 5-8% anual en los países desarrollados entre los que se encuentra España (9). Todos estos aspectos dotan al problema de la ERC grado V susceptible de recibir TRS de una importancia que trasciende el aspecto sanitario para condicionar importantes implicaciones socio-económicas. De hecho, hace casi 10 años se estimaba que en Europa el tratamiento mediante diálisis suponía entre el 0,7 y el 1,8% del presupuesto sanitario, a pesar de que se destinaba a menos del 0,05 % de la población (10). En España incluso se ha estimado un gasto superior, cifrado en 1992 en torno al 3,5% del total del presupuesto sanitario de dicho año (11).

2.1.5.- Las diferentes modalidades de tratamiento de la enfermedad renal crónica grado V:

Las tres técnicas de TRS para los pacientes con ERC estadio V disponibles en la actualidad son la hemodiálisis (HD), la diálisis peritoneal (DP) y el trasplante renal (TxR). Según los últimos datos de prevalencia de la ERC estadio V publicados en España procedentes del Registro Español de Enfermedades Renales y elaborados con datos de una zona geográfica que supone el 80,2% de la población española, en el año 2006 eran 35.503 los pacientes que recibían TRS en España (12). Estos datos suponen una tasa de prevalencia de 991 pacientes por millón de habitantes (12). Si atendemos a las diferentes técnicas, en ese año el 45,5% de los pacientes recibía tratamiento mediante HD, el 48,7% era portador de un TxR funcional, y el 5,8% restante recibía tratamiento mediante DP (12). Es decir, excluyendo aquellos pacientes con TxR

funcionante, el 88,7% de los pacientes que recibieron diálisis en 2006 en nuestro país lo hicieron mediante HD frente a sólo un 11,3% que siguió tratamiento mediante DP (12). Podemos concluir por tanto que la implantación de la DP en nuestro país es claramente minoritaria en relación con la HD, en porcentaje muy similar al objetivado en EEUU (13). Sin embargo, esta situación no se reproduce en otros países de nuestro entorno donde el porcentaje de pacientes en DP es mucho más elevado. Así, si atendemos exclusivamente a los pacientes que requirieron diálisis en el año 2005, observamos como en países como Reino Unido, Dinamarca, Holanda, Suecia o Finlandia, este porcentaje superó el 20%, duplicando por tanto la prevalencia de la técnica en nuestro país (13). Además, en otros países el porcentaje de pacientes en DP fue todavía superior, superando el 40% en Nueva Zelanda y alcanzando el 70% del total en Méjico (13).

No deja de sorprender la mencionada relativa baja implantación de la DP en muchos países, incluido el nuestro, especialmente si tenemos en cuenta que la DP es considerada por una mayoría de nefrólogos la técnica ideal para el inicio de TRS en ausencia de contraindicaciones (14). Esta preferencia es probablemente fruto de las últimas evidencias que tienden a demostrar una ventaja en términos de supervivencia a la DP respecto a la HD en los primeros 2 años de TRS (15-17), a excepción quizás del subgrupo formado por mujeres diabéticas de mayor edad (17). A medio-largo plazo, sin embargo, la supervivencia de los pacientes en HD parece superior (16). Precisamente ese comportamiento en cuanto a supervivencia ha llevado a muchos autores a preconizar lo que se ha denominado un “enfoque integrador” del tratamiento de la ERC (16,18). Dicho tratamiento integrador consistiría en considerar ambas técnicas de TRS como complementarias, recomendando inicialmente la prescripción de la DP por su mayor capacidad para preservar la función renal residual (FRR), y transfiriendo al paciente a

HD cuando la pérdida de la misma lo hiciera recomendable, a la vista de la mejor supervivencia de los pacientes en HD a largo plazo (16).

Las causas de la diferente implantación de la DP en los diferentes países han sido objeto de una importante controversia, atribuyéndose en general a factores básicamente organizativos (19 - 21). Así, recientemente un estudio en Francia ha demostrado que la diferente implantación interregional de la DP dentro del propio país se explicaba básicamente por la diferente opinión de los nefrólogos de cada región en relación a la técnica y al carácter público o privado de la institución a la que pertenecían (22).

2.2.- La diálisis peritoneal:

2.2.1.-La membrana peritoneal:

El peritoneo constituye la membrana serosa más extensa del organismo, oscilando su superficie en el ser humano adulto entre 1,72 y 2,08 m², lo que supone alrededor del 40-50% de la superficie cutánea (23). Desde un punto de vista embriológico, el peritoneo deriva del mesénquima, e histológicamente está compuesto por una lámina delgada de tejido conectivo laxo cubierta en su vertiente cavitaria por una capa monocelular de mesotelio. Durante el desarrollo fetal, el peritoneo se pliega para formar, entre otras estructuras, el omento mayor y el mesenterio. Se considera que su función radica en permitir el movimiento de las vísceras abdominales para reducir su fricción, y facilitar además la llegada a ellas de arterias, venas, nervios y vasos linfáticos (24). Precisamente, son la membrana peritoneal, la vascularización peritoneal y el drenaje linfático, las estructuras anatómicas que van jugar el papel principal en el proceso de la DP

Las propiedades del peritoneo como membrana reclamaron pronto la atención de numerosos investigadores, mucho antes de que se planteara su potencial utilidad clínica

para la diálisis. Así, en 1862, Recklinhausen describió por primera vez la anatomía y la histología del peritoneo, estudiando su fisiología a través de su capacidad para absorber diferentes sustancias (25). En 1877, Wegner demostró sus propiedades como membrana semipermeable introduciendo en la cavidad peritoneal de un modelo animal un líquido hipertónico elaborado con azúcar, sal o glicerina (26). Posteriormente Cunningham en 1920 sugirió que la absorción completa de una solución de glucosa al 10% después de una permanencia peritoneal de 12 h se podría explicar de acuerdo a las leyes físicas de la ósmosis y de la difusión (26). Finalmente, Putnam en 1922 describió en un modelo animal los procesos de ultrafiltración e intercambio de solutos a diferentes intervalos de tiempo, definiendo al peritoneo como una membrana de diálisis que obedecía a fuerzas osmóticas. Ya entonces se observó que la capacidad de difusión del peritoneo dependería del peso molecular de las diferentes moléculas que se enfrentaran a ella (26).

2.2.2.- La diálisis peritoneal como tratamiento renal sustitutivo:

El conocimiento previo de las propiedades peculiares de la membrana peritoneal llevó a Georg Ganter a plantear su potencial utilidad en el tratamiento de la uremia. Así, su experiencia inicial en modelos animales de uremia le condujo en 1923 a realizar la primera DP en la clínica a una paciente urémica (26). Desde entonces, se sucedieron los intentos de desarrollar una técnica que permitiera el tratamiento de la uremia al menos en situaciones de fracaso renal agudo, lo cual se consiguió finalmente con éxito en 1946 (26). Sin embargo, no fue hasta 1959 cuando se logró trasladar dichos resultados al campo de la ERC al conseguir mantener con vida durante 6 meses a una paciente con IRC mediante el uso de la DP de forma periódica (25).

Aunque las bases teóricas de la DP ya estaban establecidas, la DP no surgió como una opción terapéutica real para la ERC en estadio V hasta el año 1976, a raíz de los

primeros trabajos de Popovich y Moncrief (27), que culminaron 2 años más tarde con la descripción de la técnica de diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) (28). A su implantación definitiva como una alternativa a la HD contribuyó finalmente Oreopoulos al introducir el uso de material plástico para la realización de los intercambios (29). A partir de ese momento el uso de esta técnica de diálisis se fue extendiendo progresivamente, especialmente a partir de 1981 con la introducción de los sistemas de desconexión y de la descripción de la técnica de diálisis peritoneal automatizada (DPA) (25). Actualmente se calcula que más de 130.000 pacientes reciben tratamiento mediante DP en todo el mundo, lo que representa alrededor de un 15% de la población que requiere diálisis (30).

2.2.3.- Fundamentos teóricos de la diálisis peritoneal:

Básicamente, la técnica de la DP consiste en el uso de una estructura fisiológica, la membrana peritoneal, para realizar el intercambio de solutos que permita una depuración suficientemente eficaz como para poder sustituir la función renal. Para ello se utiliza el espacio virtual de la cavidad peritoneal al que se introduce a través de un catéter una solución acuosa a la que se añade un agente osmótico (generalmente glucosa) con objeto de crear un gradiente que permita la ultrafiltración efectiva, es decir, no sólo que evite la absorción del líquido instilado, sino que además elimine el líquido retenido por la situación de uremia. Será a través del intercambio periódico de la solución instilada en la cavidad peritoneal como conseguiremos el objetivo de sustitución renal (31).

Los procesos físicos de los cuales va a depender la DP son tres: Los dos principales son la difusión según la diferencia de concentraciones de solutos a ambos lados de la membrana peritoneal y la ultrafiltración resultante de los gradientes de

presión hidrostática y osmótica creados entre la luz capilar, el intersticio y la cavidad peritoneal. El tercer proceso implicado es la reabsorción linfática cuya contribución, aunque menor, no puede ser obviada (23). El proceso físico de difusión se lleva a cabo debido a que el peritoneo no es una membrana semipermeable perfecta, y por tanto, permite no sólo el paso de agua, sino de solutos. Por definición, el intercambio se produce hacia ambos lados de la membrana según gradiente de concentraciones, lo que condiciona que no sólo se produzca una eliminación de toxinas urémicas como la urea y la creatinina, sino que también se genere un balance positivo de otros solutos cuya concentración es superior en el líquido de diálisis, tales como el agente tampón (lactato o bicarbonato), o la glucosa utilizada como agente osmótico. La facilidad con la que un determinado soluto difunde a través del peritoneo dependerá no sólo de las concentraciones del mismo a ambos lados de la membrana, sino también de su peso molecular y de las características propias de la membrana, que varían en cada individuo y a lo largo del tiempo en DP (31, 32). El segundo mecanismo implicado en el proceso de la DP es la ultrafiltración resultante del balance de presiones osmótica e hidrostática a ambos lados del peritoneo. Para conseguir dicha ultrafiltración efectiva se añade al líquido de diálisis un agente osmótico, que puede ser glucosa, icodextrina o incluso aminoácidos (ver adelante). Es importante destacar como el agua resultante de dicha ultrafiltración arrastra desde el plasma a la cavidad peritoneal diversos solutos mediante transporte convectivo, contribuyendo de esta forma a un mayor aclaramiento de moléculas, especialmente de aquellas de mediano peso molecular (23).

2.2.4.- La técnica de la diálisis peritoneal:

a.- Componentes de la técnica de diálisis peritoneal:

Para la realización de la técnica de DP se requiere la implantación de un catéter cuyo segmento distal o intraperitoneal se aloja en la cavidad peritoneal, preferentemente en un espacio libre de la pelvis. Existen diferentes tipos de catéter en función del diseño de la porción intraperitoneal y del número de manguitos de dacron que poseen. Estos manguitos tienen por objeto facilitar la adherencia del catéter a la pared abdominal para minimizar la posibilidad de fuga de líquido o de infecciones (33). El catéter se implanta según procedimiento quirúrgico, ya sea por cirujanos o nefrólogos, y su salida al exterior se efectúa a través de un túnel subcutáneo. Se recomienda no iniciar la DP al menos hasta 2 semanas después de la colocación del catéter, con objeto de permitir la correcta cicatrización y la fibrosis alrededor del dacron (34).

El otro componente indispensable de la DP es el sistema a través del cual se infunde el líquido de diálisis. Dependiendo de que la técnica se realice de forma exclusivamente manual o que los intercambios se realicen al menos en parte con ayuda de un dispositivo automático, estaremos hablando de DPCA o DPA, respectivamente.

b.- La Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (DPCA):

En la DPCA es el propio paciente el que realiza de forma manual y en situación de esterilidad la totalidad de los intercambios de la solución de diálisis a través del catéter del cual es portador (generalmente entre 3 y 4 intercambios al día). En la actualidad, el sistema considerado estándar para la DPCA es el denominado de “doble bolsa” o sistema “en Y” (35). Dicho sistema consta de 2 bolsas, una vacía para permitir la eliminación del líquido alojado en la cavidad peritoneal, y otra con el líquido de diálisis para su posterior infusión. El paciente, una vez conectado el sistema, drena una

pequeña cantidad de líquido de diálisis a la bolsa de drenaje para facilitar el arrastre de cualquier posible contaminación durante la conexión. Posteriormente se procede al drenaje del líquido que ha permanecido en la cavidad peritoneal. Cuando el drenaje finaliza, se inicia la infusión del líquido de diálisis “fresco” y cuando ésta finaliza, se procede a la desconexión, pudiendo el paciente entonces reanudar su actividad habitual hasta el siguiente intercambio. En todo el proceso se invierte entre 30 - 45 minutos, según los casos.

c.- La Diálisis Peritoneal Automatizada (DPA):

En la DPA, la totalidad o un porcentaje mayoritario de los intercambios del líquido de diálisis se realizan a través de un dispositivo automático denominado “máquina cicladora”, generalmente aprovechando el reposo nocturno. Esta técnica surge con el propósito de poder incrementar el número de intercambios aprovechando el periodo nocturno.

Según las guías europeas de actuación en DP (European Best Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis), las indicaciones de la DPA serían la incapacidad de la DPCA para obtener una adecuada ultrafiltración o aclaramiento de solutos, la necesidad de evitar presiones intra-abdominales elevadas, o la preferencia del paciente (36, 37). Precisamente, una de las potenciales ventajas que animaría a muchos pacientes a mostrar la preferencia por esta técnica sería la posibilidad de liberarles de la realización de intercambios durante el día, aspecto este de importancia tanto en el caso de los niños como en el de los pacientes integrados en el mercado laboral (36).

2.2.5.- Soluciones de diálisis peritoneal:

La composición de las diferentes soluciones de DP disponibles en el mercado es muy similar a excepción del “tampón” ácido-base utilizado, y sobre todo, del agente osmótico. Por lo demás, se trata de soluciones con una concentración fija de sodio (132 - 134 mmol/l), de magnesio (0,25 mmol/l), de cloro (95 - 103,5 mmol/l), y una concentración de calcio iónico que puede variar entre 1,25 - 1,75 mmol/l (38). El agente tampón utilizado con más frecuencia por su mayor estabilidad es el lactato, si bien existen soluciones a base de bicarbonato que estarían especialmente indicadas en pacientes con mal control de la acidosis metabólica (39).

El agente osmótico más utilizado en las soluciones de DP es la glucosa a concentración variable de 1,360 mg/dl, 2,270 mg/dl y 3,860 mg/dl, según los requerimientos de ultrafiltración. Estas elevadas concentraciones de glucosa no están exentas de efectos secundarios, condicionando en el paciente tendencia a la hiperglucemia, hiperinsulinemia y descenso en los niveles de glucagón plasmático (39). Además, a nivel local se considera que dichas concentraciones elevadas de glucosa son tóxicas para la célula mesotelial y para los mecanismos de defensa leucocitarios, tanto de forma directa, como a través de la formación y depósito de productos finales de glicosilación avanzada (AGEs, del inglés Advanced Glycosylation End products) (39). Además, la esterilización por calor a la que se someten las soluciones de diálisis provoca productos de la degradación de la glucosa (PDG), que contribuyen notablemente a la generación de AGEs, incrementando de esta forma la toxicidad local (39).

Los otros agentes osmóticos disponibles son la icodextrina y los aminoácidos. La icodextrina es un polímero de glucosa de elevado peso molecular (16,800 Daltons) que induce una ultrafiltración muy sostenida en el tiempo por ósmosis coloidal, permitiendo

una permanencia intra-abdominal prolongada (39). En la clínica se cuenta con una única presentación en forma de icodextrina al 7,5% que es capaz de conseguir una ultrafiltración similar a la obtenida con una solución de glucosa al 3,86% durante una permanencia de 8-12 h (39). Su principal efecto secundario sería el incremento en la concentración plasmática de maltosa (39). Según las guías europeas de actuación en DP, las soluciones con icodextrina estarían indicadas tanto en la DPCA como en la DPA en aquellos pacientes con sobrecarga hidrosalina secundaria a una ultrafiltración insuficiente en las permanencias largas, con objeto de evitar una exposición excesiva a concentraciones elevadas de glucosa. Por tanto, serían los pacientes con una permeabilidad peritoneal elevada de forma transitoria o permanente los que más se podrían beneficiar de esta solución (39). Con objeto de minimizar la acumulación de maltosa en el espacio extracelular, se recomienda utilizar soluciones con icodextrina en un máximo de un intercambio diario (39). Por último, existe en el mercado una solución que utiliza como agente osmótico una combinación de aminoácidos, cuya indicación principal sería el paciente desnutrido (39). También en este caso se recomienda utilizar esta solución únicamente en un intercambio diario, ante el riesgo de empeorar la sintomatología urémica y la acidosis (39).

2.2.6.- Diálisis peritoneal adecuada:

a.- Concepto de diálisis adecuada:

Cualquier técnica de diálisis tiene como objetivo principal la eliminación tanto de los productos de desecho resultantes del metabolismo como la del exceso de líquido acumulado en el organismo, lo que se debe traducir en una adecuada supervivencia del paciente en ausencia de sintomatología urémica. Por ello, es imprescindible contar con determinados parámetros que nos permitan medir la eficacia del tratamiento que

estamos prescribiendo, es decir, la “dosis” de diálisis administrada, para poder estar en disposición de corregirla si no se alcanzaran los niveles considerados como óptimos (40). Por tanto, consideramos diálisis adecuada no sólo a aquella que proporciona una dosis mínima a partir de la cual el paciente se encuentra bien, sino a aquella que además le garantiza la mayor supervivencia con la mejor calidad de vida posible. Más aún, dicho concepto implica que la administración de una dosis de diálisis superior a la considerada como adecuada no se debe acompañar de una mejoría de los resultados clínicos (41).

b.- La medida de la dosis de diálisis:

Los primeros estudios de adecuación en diálisis se realizaron en el campo de la HD a raíz de los resultados del estudio NCDS (Nacional Cooperative Dialysis Study) en el que, basándose en los modelos matemáticos desarrollados por Gotch y Sargent (42), se pudo demostrar por primera vez la utilidad de la cinética de la urea para la medición de los resultados de la HD y su posterior relación con la evolución de los pacientes (43). Los análisis posteriores del mismo estudio confirmarían la utilidad del aclaramiento de la urea en términos pronósticos, y convertirían al Kt/V en el parámetro de referencia desde entonces para medir la dosis de HD (44, 45). El Kt/V es un parámetro que relaciona el aclaramiento de urea efectuado (K) en un determinado tiempo (t) con el volumen de distribución de la urea de cada paciente (V)(46), y su universalización en el ámbito de la HD ha condicionado que se convierta también en la referencia para la estimación de la dosis de DP (40). A pesar de ello, cabe remarcar que el Kt/V en DP y en HD no son equivalentes, probablemente porque la primera es una técnica continua y la segunda no. Por tanto, el Kt/V no sirve para comparar directamente la eficacia de ambas técnicas en términos depurativos (47). En DP, independientemente de que se trate de DPCA o DPA, utilizamos el Kt/V semanal, calculado a partir de la recolección del

efluente peritoneal de 24 horas (Kt/V peritoneal), al que tendremos que sumar el Kt/V dependiente de la FRR (Kt/V renal), calculado con la recolección de la orina de 24 horas (40). El otro parámetro utilizado en la clínica para la estimación de la dosis de DP es el aclaramiento de creatinina peritoneal, si bien actualmente las recomendaciones tienden a efectuarse en términos de Kt/V (40, 48). Así, en la actualidad las guías europeas de actuación en DP consideran que se debe garantizar a todos los pacientes en DP un valor de Kt/V al menos igual o superior a 1,7 (40).

El otro parámetro cuyo potencial valor pronóstico fue puesto de manifiesto a partir del estudio NCDS fue la PCRn (tasa de catabolismo proteico normalizada, del inglés *Protein Catabolic Rate*), que supone una estimación de la ingesta proteica del paciente a partir de la eliminación de urea, y que parte del supuesto de que el metabolismo del nitrógeno se encuentra en una situación de equilibrio, algo que no siempre se cumple (49). A pesar de ello, y de que su utilidad ha sido puesta en duda por algunos autores por su importante correlación matemática con el Kt/V (50, 51), lo cierto es que la PCRn sigue siendo un parámetro básico en la práctica clínica diaria como estimador de la ingesta proteica del paciente en DP (49).

c.- El transporte peritoneal:

La capacidad de transporte peritoneal y con ella su capacidad de ultrafiltración es variable en función de cada paciente y se modifica asimismo a lo largo de la estancia en DP, sobre todo por la incidencia de peritonitis y por la propia acción tóxica de las soluciones sobre el mesotelio (52). La variabilidad basal de la permeabilidad peritoneal fue demostrada inicialmente por Twardowski mediante el test de equilibrio peritoneal (TEP) (53). Este procedimiento todavía se considera estándar para el estudio de la permeabilidad peritoneal, tanto por la facilidad del mismo como por su reproducibilidad (53). El TEP consiste en la determinación seriada de la concentración de determinados

solutos en el plasma y en el efluente peritoneal después de diferentes tiempos de permanencia peritoneal. Para comparar la permeabilidad peritoneal de los diferentes pacientes se utiliza generalmente el índice D/P creatinina, que se determina mediante el cálculo del cociente entre la concentración de la creatinina en el efluente peritoneal (D) y en el plasma (P) a las 4 horas de permanencia. A raíz de las investigaciones de Twardowski se consideran 4 tipos de permeabilidad peritoneal (transporte alto, medio-alto, medio-bajo y bajo), cuyos límites se han establecido convencionalmente de acuerdo a la media \pm una desviación estándar de los valores descritos en la muestra inicial de 86 pacientes con los cuales se describió el TEP (53). Los resultados del TEP tienen una aplicación directa en la clínica, ya que van a constituir una pieza fundamental para el diseño de la pauta de DP más adecuada para cada paciente. Así, los altos transportadores se beneficiarán de pautas con muchos intercambios con permanencias cortas como los que puede ofrecer la DPA, mientras que un transporte bajo facilitará la prescripción de DPCA, permitiendo permanencias largas con ultrafiltración mantenida (41). A pesar de que se han realizado múltiples estudios, todavía no se ha podido establecer de forma definitiva cuales son las variables clínicas de las que depende la diferente permeabilidad peritoneal de los pacientes (52). Sin embargo, sí parece que la permeabilidad tiende a aumentar con la edad y/o la comorbilidad, y es más elevada en los pacientes de sexo masculino, probablemente por su mayor superficie corporal (52).

2.2.7.- Complicaciones de la diálisis peritoneal:

Las complicaciones de la técnica de DP van a ser responsables en muchas ocasiones del fracaso de la técnica, es decir, de que el paciente deba proseguir su TRS mediante HD. En una primera aproximación, dividimos a las complicaciones de la DP en dos grandes grupos: infecciosas y no infecciosas.

a.- Complicaciones infecciosas:

- Peritonitis:

La introducción continua de un fluido en la cavidad peritoneal entraña un importante riesgo de contaminación que puede resultar en el desarrollo de peritonitis. Además, las soluciones peritoneales ya hemos visto que reducen la capacidad de defensa local peritoneal debido a su bajo pH, su alta osmolaridad y las elevadas concentraciones de lactato y glucosa, lo cual facilitaría la posibilidad de infección (54). Por todo ello, las peritonitis han constituido desde el inicio de la DP su principal complicación en términos de frecuencia y la principal causa de fracaso de la misma, así como una importante causa de mortalidad (55).

El diagnóstico de peritonitis se ha basado clásicamente en la presencia de 2 de los siguientes tres criterios: (1) efluente turbio, definido por más de 100 leucocitos por mm^3 (con un porcentaje de neutrófilos polimorfonucleares superior al 50%); (2) dolor abdominal como muestra de inflamación peritoneal; (3) presencia de organismos en tinción de gram y/o cultivo positivo del líquido de diálisis (54). Más recientemente, el diagnóstico de peritonitis ha pasado a basarse exclusivamente en la celularidad patológica previamente descrita (56).

La causa principal de las peritonitis es la inoculación de microorganismos a través del catéter de forma inadvertida por una técnica deficiente durante el intercambio (vía intraluminal), de ahí que los gérmenes implicados con mayor frecuencia sean los gram positivos que colonizan habitualmente la piel. Asimismo, también es posible que la peritonitis provenga de una infección previa del catéter (vía periluminal) o bien de una penetración de enterobacterias en la cavidad peritoneal a través de la pared intestinal (vía transluminal). Otras vías (hematogena, ginecológica) son posibles, si bien su presencia es excepcional (54). Evidentemente, el tratamiento antibiótico debe iniciarse

de una forma empírica inmediatamente al diagnóstico de la peritonitis, ajustando el mismo al germen causante tras su identificación a través del cultivo (57).

- Infección del orificio de salida y/o del túnel subcutáneo:

Hasta un 20% de los fracasos de la DP se deben a problemas derivados del catéter, siendo la mayoría de ellos de causa infecciosa en forma de infección del orificio de salida y/o del túnel subcutáneo (58). La infección del orificio de salida se define por la presencia de exudado purulento acompañado o no de eritema local de la piel que rodea la salida del catéter. Hablamos de infección del túnel subcutáneo cuando también se ve afectado el mismo (58). Según su duración, consideramos la infección como aguda (< 4 semanas) o crónica (> 4 semanas). Los principales gérmenes de la infección del orificio de salida son el Estafilococo Aureus y la Pseudomoma aeruginosa, siendo infrecuente la infección del orificio de salida por Estafilococo Epidermidis, a pesar de ser un colonizador habitual de la piel. El tratamiento se realizará con antibioterapia sistémica, a la que se podrá asociar tratamiento tópico coadyuvante. En infecciones de bajo grado (orificios equívocos), se puede plantear únicamente tratamiento tópico de inicio. Es importante señalar que un cultivo positivo en ausencia de sintomatología debe considerarse como colonización, y no como infección y, por tanto, no va a requerir tratamiento (58).

b.- Complicaciones no infecciosas:

Las principales complicaciones no infecciosas tienen que ver con problemas en el funcionamiento del catéter y con las consecuencias del incremento de la presión intraabdominal por la presencia del líquido de diálisis.

- Malfunción de catéter:

La función deficiente del catéter de DP, como es lógico, puede comprometer la realización de la técnica de DP. Dicha malfunción puede afectar hasta a un 20% de los casos, ya sea de forma precoz o tardía, y se debe a una obstrucción del catéter (parcial o total) o a una movilización de la punta del catéter por una colocación incorrecta o por atrapamiento del omento (54). A veces, es simplemente el estreñimiento el que está condicionando un funcionamiento deficiente del catéter. En cualquier caso, una vez diagnosticada la causa debe ser resuelta a la mayor brevedad con objeto de permitir un mantenimiento de la eficacia de la técnica.

- Complicaciones derivadas del incremento de la presión intra-abdominal:

La presencia constante de líquido en la cavidad peritoneal condiciona un incremento de la presión intra-abdominal que es directamente proporcional al volumen infundido y que también va a depender de la postura (es máxima en sedestación, intermedia en bipedestación y menor en decúbito). Fruto de dicho incremento de la presión intra-abdominal, se produce un aumento de la tensión que soporta la pared abdominal que se puede traducir en la formación de hernias a través de defectos congénitos o adquiridos de la misma. Además, este hecho puede condicionar la fuga de líquido por orificios de la pared abdominal, generalmente pericatéter, lo que se manifiesta clínicamente en forma de edema subcutáneo, genital, o por la salida de líquido al exterior (59). Si el defecto se encuentra en la pared diafragmática, el resultado será el desarrollo de hidrotorax, complicación menos frecuente (59). Por último, el incremento de la presión intra-abdominal también puede ser responsable de reflujo gastroesofágico, disnea por restricción del volumen pulmonar o dolor asociado a la distensión abdominal (59).

- Fallo de ultrafiltración:

Como ya hemos comentado, las soluciones de DP contienen un agente osmótico que condiciona una ultrafiltración cuyo objetivo es mantener un adecuado equilibrio hidrosalino en el paciente. Cuando en la clínica no se alcanza dicho objetivo y/o para ello se requiere el uso de un elevado número de intercambios con soluciones de alta osmolaridad nos encontramos en una situación de “fallo de ultrafiltración” (54). En un sentido estricto, el fallo de ultrafiltración se define por una ultrafiltración inferior a 400 ml después de una permanencia de 4 horas de una solución con concentración de glucosa al 3,86% (TEP modificado)(60). Hasta en un 80% de los casos, el problema de ultrafiltración es secundario a la presencia de un peritoneo muy permeable (altos transportadores). A esta complicación se la denomina “fallo de ultrafiltración tipo I” (61). El “fallo de ultrafiltración tipo II”, sin embargo, se describe en pacientes con un peritoneo transportador bajo, asociado frecuentemente a la presencia de adherencias peritoneales, y puede ser la primera manifestación clínica de una de las complicaciones más graves de la DP, la peritonitis esclerosante (61). Por último, está descrito un fallo de ultrafiltración tipo III en el contexto de una permeabilidad peritoneal normal (media-alta o media-baja) que se debería tanto a un incremento en la reabsorción linfática como a un déficit funcional de las acuoporinas 1 y 3, tanto endoteliales como mesoteliales, responsables del transporte de agua (61).

-Peritonitis esclerosante:

La peritonitis esclerosante constituye una de las complicaciones más graves de la técnica de DP ya que en muchas ocasiones condiciona la muerte del paciente. El cuadro esta provocado por una progresiva fibrosis de la membrana peritoneal que llega a rodear y comprimir las asas intestinales (62). En términos clínicos se define tanto por la presencia de complicaciones abdominales, tales como cuadros de obstrucción intestinal,

hemoperitoneo o ascitis severa después de suspender la DP, como por la presencia de fallo de ultrafiltración (54). Si bien la sospecha clínica puede ser reforzada por técnicas de imagen (TAC, ecografía), para su diagnóstico se requerirá la confirmación anatomopatológica por laparoscopia, laparotomía o autopsia (62). Aunque la etiología de la peritonitis esclerosante no está totalmente clara, se considera que tanto la agresión química que supone la exposición continua a las soluciones de DP (pH, osmolaridad, glucosa y AGEs), como la frecuencia y gravedad de los episodios de peritonitis juegan un papel importante en su desarrollo (62). Una vez diagnosticada esta complicación, la DP debe ser suspendida definitiva e inmediatamente, a pesar de lo cual la evolución en muchas ocasiones es ominosa por el desarrollo de complicaciones abdominales y malnutrición severa (54).

-Otras complicaciones:

La presencia de dolor lumbar también se puede relacionar con la realización de la DP por las alteraciones de la estática de la columna vertebral que condiciona la presencia de líquido intraperitoneal (59). Por último, en ocasiones se observa la presencia en el efluente de sangre (hemoperitoneo) o de abundantes quilomicrones que le dan un aspecto lechoso en ausencia de peritonitis (quiloperitoneo). Ambas complicaciones deben ser estudiadas porque pueden ser secundarias a procesos de gravedad ajenos a la propia técnica (54).

2.2.8.- La supervivencia de la técnica de diálisis peritoneal:

En circunstancias normales, la DP es una técnica que puede ofrecer unos parámetros adecuados de aclaramiento de solutos y equilibrio hidrosalino durante un tiempo determinado, limitado generalmente por la pérdida progresiva de la diuresis residual. Pero, además, la presencia de alguna de las complicaciones reseñadas con

anterioridad puede hacer recomendable la suspensión definitiva de la técnica, aún a pesar de mantener adecuados parámetros de aclaramiento. Llamamos supervivencia de la técnica al periodo de tiempo durante el cual un paciente recibe tratamiento mediante DP hasta que tiene que ser transferido a HD por fracaso de la misma. Clásicamente, las principales causas de fracaso de la técnica de DP han sido las peritonitis, los problemas relacionados con la pared abdominal y la patología asociada al catéter (54). En la actualidad, al ser en general los nefrólogos más exigentes en cuanto a la adecuación de la diálisis administrada, han cobrado importancia como causas de finalización de DP y transferencia del paciente a HD tanto la incapacidad para conseguir una diálisis adecuada por la pérdida de la diuresis residual como la presencia de fallo de ultrafiltración (30). Además, al ser una técnica que requiere de la colaboración activa del paciente, los factores psico-sociales y la fatiga del paciente respecto al procedimiento también constituyen una importante causa de abandono de la técnica (30). Afortunadamente, la mejora progresiva de la técnica de DP que ha conducido a una reducción constante en la tasa de incidencia de peritonitis, así como la ampliación de las posibilidades de prescripción que ha supuesto el desarrollo de la DPA, han ido incrementado progresivamente las tasas de supervivencia de la técnica de DP (30). A pesar de ello, la supervivencia técnica a largo plazo sigue siendo muy baja, con una tasa a 10 años generalmente inferior al 20% (30).

2.2.9.-La supervivencia de los pacientes en diálisis peritoneal:

Una vez superadas las limitaciones iniciales de la DP como técnica capaz de proporcionar una diálisis adecuada durante un periodo largo de tiempo, el interés se centró en conocer los factores de los que dependía la supervivencia de los pacientes en DP. Este interés pronto se tradujo en un gran número de estudios epidemiológicos que

poco a poco nos han permitido conocer el diferente impacto de aspectos como la edad, la comorbilidad, la nutrición o la adecuación de la diálisis sobre la supervivencia de los pacientes y de la técnica de DP (63 -159).

En 1987 Gokal demuestra por primera vez en un estudio prospectivo la importancia de la comorbilidad en la supervivencia de los pacientes en DP con independencia de otro factor esencial en la supervivencia, la edad (63). Desde entonces son muchos los trabajos que han confirmado la asociación existente entre la comorbilidad al inicio del tratamiento con DP y la supervivencia de los pacientes (64, 68, 71, 83; 86, 89, 90, 91, 96, 97, 101, 107,109, 111, 112, 113, 115, 116, 117; 126, 127, 129, 141, 143, 151, 153). De hecho, en la actualidad no existe duda de que para valorar el potencial impacto de una determinada variable en la supervivencia de los pacientes en DP es imprescindible ajustar los resultados obtenidos no sólo por la edad del paciente, sino también por la comorbilidad asociada (160).

Los estudios de supervivencia realizados en el ámbito de la DP han abordado la comorbilidad fundamentalmente de dos formas diferentes (161). En primer lugar, algunos trabajos han estudiado el papel de las diferentes comorbilidades por separado, haciendo especial hincapié en el papel negativo de la DM y de la patología cardiovascular en la supervivencia de los pacientes (71, 83, 86, 89, 90, 91, 96, 97, 107, 109, 112, 113, 117, 126, 129, 143, 151, 153). En otros casos, sin embargo, se ha preferido la aplicación de un índice para abordar la comorbilidad de forma global, ya sea utilizando índices de comorbilidad diseñados en otros contextos clínicos como el índice de Charlson (101, 116, 141, 159) o el ICED (*Index of Coexistent disease*)(127); específicos para pacientes con TRS, como el índice de Wright (64, 68) ; o incluso exclusivos para pacientes en DP, como el índice comorbilidad de Davies (ICD)(111, 115, 116). El ICD (inicialmente denominado índice de comorbilidad Stoke), se

desarrolló para el estudio Stoke de DP sobre una cohorte de 303 pacientes pertenecientes a una misma unidad de DP, y su utilidad fue posteriormente confirmada prospectivamente al objetivarse importantes diferencias de supervivencia según los pacientes no presentaran comorbilidad (ICD = 0), presentaran comorbilidad moderada (ICD = 1-2) o comorbilidad severa (ICD \geq 3) (111). Posteriormente el ICD ha sido validado como predictor de mortalidad en el ámbito de la DP en otras series (115, 116), demostrando una alta correlación con el índice de Charlson (116).

Más allá de la importancia de la edad y de la comorbilidad en el pronóstico de los pacientes en DP, en 1995 Maiorca y colaboradores sugirieron que el aclaramiento de solutos de bajo peso molecular podía predecir la supervivencia de los pacientes en DP (70). Un año más tarde se publicó el estudio CANUSA, que marcaría un hito en el conocimiento de la supervivencia de los pacientes al demostrar por primera vez en un estudio prospectivo el papel central que en la misma jugaba el aclaramiento total de urea, junto con la edad y la comorbilidad, así como el estado nutricional medido a través de los niveles de albúmina (71). En este estudio, realizado con 680 pacientes pertenecientes a 14 unidades de DP de EEUU y Canadá durante 2 años, se pudo objetivar un incremento del riesgo de mortalidad del 5% asociado a cada descenso de 0.1 unidades en las cifras del Kt/V total semanal (71). Además, es importante reseñar que el estudio CANUSA puso de manifiesto de forma muy contundente la existencia de importantes diferencias geográficas en cuanto a supervivencia, al demostrar casi el doble de riesgo de mortalidad en los pacientes procedentes de EEUU en relación a aquellos canadienses (HR 1,93; IC 95%: 1,14 - 3,28)(77). Sin embargo, pronto surgieron varios trabajos que cuestionaron la equivalencia del aclaramiento renal y el peritoneal en cuanto a su influencia en la supervivencia de los pacientes, defendiendo que la ventaja de supervivencia objetivada en el estudio CANUSA en los pacientes con

mejores parámetros de adecuación se debía exclusivamente al aclaramiento dependiente de la FRR (85, 86, 89, 90). Recogiendo dicha controversia, se publicó posteriormente un re-análisis del propio estudio CANUSA que terminó por demostrar que la relación directa descrita entre el aclaramiento de urea y la supervivencia era exclusivamente dependiente de la FRR y por tanto no se relacionaba con la dosis de diálisis administrada (95). Este hecho fue finalmente confirmado por el estudio ADEMEX, publicado en el año 2002 (107). En este estudio, se incluyeron de forma prospectiva a 965 sujetos en DP, 484 de los cuales se asignaron de forma randomizada a un grupo de “intervención”, que consistía en un incremento de su dosis de diálisis con objeto de superar un aclaramiento peritoneal de creatinina de 60 litros/semana. Los 481 pacientes restantes se asignaron a un grupo “control” que consistía en mantener sin cambios su pauta de DP habitual. Al final de 2 años de seguimiento, a pesar de existir diferencias estadísticamente muy significativas en cuanto a la dosis de DP administrada a ambos grupos ($p < 0,001$), no se pudo demostrar ninguna diferencia en cuanto a supervivencia entre ellos (HR 1; IC 95%: 0,80 -1,24) (107). Por tanto, los autores concluyeron que, dentro de los márgenes de la práctica clínica habitual, la dosis de diálisis administrada no jugaría un papel importante en la supervivencia de los pacientes (107).

2.2.10.- Controversias e incertidumbres en los estudios de supervivencia:

justificación del presente estudio:

Hasta la fecha, por tanto, existen múltiples evidencias a nivel internacional que indicarían que la supervivencia de los pacientes en DP estaría relacionada principalmente con su edad, su comorbilidad, la cuantía de su FRR y su estado nutricional. Sin embargo, todavía existen aspectos relativos a la supervivencia de los pacientes en DP que no han sido suficientemente analizados o que constituyen objeto de

intensa controversia. De entre los aspectos que no han sido suficientemente analizados hasta la fecha destacaría el potencial impacto de las peritonitis en la supervivencia de los pacientes a medio-largo plazo. De hecho, a pesar de que las peritonitis suponen la principal complicación de la técnica de DP en términos de frecuencia y constituyen todavía una causa de mortalidad directa no desdeñable, hasta el momento son excepcionales los trabajos que han tomado en cuenta a esta variable y su potencial influencia en el resto de factores asociados a la supervivencia de los pacientes (73). Así, aunque es bien conocido el diferente riesgo de mortalidad asociado a cada tipo de peritonitis, sólo un trabajo ha analizado de forma pormenorizada el impacto de las peritonitis en la supervivencia a largo plazo según el germen causal (73). Además, este trabajo fue publicado en 1996, cuando únicamente un 30% de los pacientes utilizaba sistemas de desconexión, situación muy diferente a la actual (73). Más aún, hasta el momento no nos consta que se haya realizado ningún estudio de supervivencia en pacientes en DP que haya analizado la incidencia de peritonitis como variable cambiante en el tiempo, limitándose todos ellos a incluir como variable a estudio la tasa final de peritonitis (73, 152). Por tanto, desde un punto de vista metodológico, no se ha podido valorar el incremento del riesgo de muerte o fracaso de la técnica que supone cada episodio de peritonitis en el momento en que este sucede. Hemos de tener en cuenta que, más allá de la mortalidad directa atribuible a las peritonitis que estudios recientes sitúan alrededor del 3,4% (162), cada episodio conlleva una situación de inflamación que va a generar por un lado una acción deletérea directa sobre la membrana peritoneal y por otro un deterioro del estado general, inmunológico y nutricional del paciente en DP que, potencialmente, puede condicionar a la postre una inferior supervivencia.

Otro aspecto importante del cual se carece de información por el momento es el papel que el uso de soluciones de icodextrina puede jugar en la supervivencia de los

pacientes y sobre todo en el de la técnica de DP. De hecho, aunque se ha demostrado que el uso de icodextrina puede facilitar el control del estatus hidrosalino del paciente en DP (163), mejorando así la supervivencia de la técnica (78, 114), hasta la fecha sólo una serie ha valorado su potencial impacto en la supervivencia de los pacientes (140). Se trata de un estudio realizado en Japón en el que se pudo objetivar una supervivencia significativamente superior de los pacientes dializados con soluciones de icodextrina en relación con aquellos que utilizaron soluciones de glucosa (140). Sin embargo, el hecho de que se realizara exclusivamente un análisis univariante sin ajustar por variables esenciales como la edad y la comorbilidad impide extraer conclusiones sobre el impacto real del uso de icodextrina en la evolución de los pacientes en DP.

Por otro lado, existen otros aspectos cuya potencial influencia en la supervivencia de los pacientes en DP es objeto de importante debate en la actualidad. Entre ellos, destaca la potencial aportación de la DPA a la supervivencia de los pacientes (118, 135, 147, 149, 164), su asociación con los diferentes tipos de transporte peritoneal (80, 88, 91, 97, 107, 132, 141, 165), o los determinantes de supervivencia en los pacientes que han perdido la diuresis residual, especialmente en lo que se refiere a la potencial influencia de la dosis de DP en este grupo particular de pacientes (81, 92, 104, 119, 122, 123, 150). Ninguno de estos aspectos ha podido ser aclarado hasta la fecha al existir importantes discordancias entre los resultados de los diferentes estudios, y por tanto, merecen ser estudiados en una serie tan amplia como la nuestra.

Por otro lado, la información disponible sobre la supervivencia de los pacientes en DP en nuestro país es limitada (66, 67, 74, 76, 103, 109, 133, 141, 159). El estudio más amplio publicado sobre la supervivencia de los pacientes en DP en nuestro país se realizó también a partir de datos procedentes del registro “Levante” entre los años 1993 y 1999, incluyendo un total de 750 pacientes con una permanencia global de 1295 años

(109). En dicho trabajo se puso de manifiesto la importancia de la comorbilidad en la supervivencia de los pacientes en DP, con especial énfasis en el impacto de la presencia de DM (109). Además, Fernández-Reyes y colaboradores publicaron en 2007 un estudio de supervivencia en DP con 410 pacientes pertenecientes a 3 unidades de DP de España en el que no se pudo objetivar relación alguna entre la permeabilidad peritoneal inicial y la supervivencia de los pacientes (141). Por otro lado, contamos con el análisis descriptivo de los pacientes en DP pertenecientes al registro de la Comunidad de Andalucía, según un modelo basado en el registro “Levante”, y que incluyó algunos aspectos relativos a su supervivencia en el periodo 1999-2004 (133). Por último, los factores asociados a la mortalidad precoz en DP han sido estudiados recientemente en un trabajo realizado a partir de una cohorte de 489 pacientes en DP procedentes de 18 unidades de la región centro de nuestro país (159). En el resto de trabajos publicados de interés, el análisis de supervivencia se limitó a pacientes de una única unidad de DP (67, 74, 103, 109) o se realizó durante un tiempo de seguimiento claramente insuficiente (66).

Previamente hemos comentado que existen importantes diferencias en la implantación de la DP como TRS en cada país. Este hecho condiciona que las características de la población en DP en los diferentes países muchas veces no sean equivalentes, objetivándose diferencias en factores tan importantes como la edad (139, 155), el índice de masa corporal medio (125) o la prevalencia de DM (125). De hecho, en la mayoría de los estudios en los que se ha estudiado la supervivencia de pacientes en DP procedentes de diferentes áreas geográficas se han encontrado diferencias que no se han podido explicar únicamente a través del ajuste del riesgo de mortalidad por todas estas variables, sugiriendo que existirían otros factores, difícilmente mensurables, que estarían condicionando dicha diferente supervivencia (77, 125, 146). Por consiguiente,

podemos afirmar que en los estudios de supervivencia en DP no se pueden asumir directamente las conclusiones de los trabajos realizados en otros países, ya que pueden no ser extrapolables por las importantes diferencias existentes entre los diferentes países en cuanto a la prevalencia y las indicaciones de la técnica de DP.

Por todo lo anteriormente expuesto, consideramos necesario profundizar en el estudio de la supervivencia de los pacientes y de la técnica de DP en nuestro país, con el objetivo de conocer los factores que se asocian a la misma y determinar si se confirman los hallazgos de los estudios previos realizados a nivel internacional. Además, considerando el nivel de calidad obtenido por la nefrología española en los últimos años, creemos que la experiencia de nuestro país puede aportar una importante información sobre aquellos aspectos anteriormente comentados cuya influencia en la supervivencia no ha podido quedar establecida hasta el momento.

2.2.11.- El registro “Levante” de diálisis peritoneal:

Conscientes de la importancia de poder disponer de información fiable y robusta que tipificara las características de la población de pacientes en DP en nuestro entorno y describiera su evolución a largo plazo, en 1991 un conjunto de nefrólogos procedentes de varias unidades de DP de la región sureste de España decidió crear el registro “Levante” de DP. Desde ese año, el registro “Levante” recoge de forma prospectiva diversa información demográfica y clínica de todos los pacientes que inician tratamiento sustitutivo mediante DP en el ámbito público en las tres provincias de la Comunidad Valenciana (Alicante, Castellón y Valencia), la Comunidad de Murcia y las provincias de Albacete y Cuenca, de acuerdo a un documento de recogida de datos creado por la unidad de DP del Hospital Clínico Universitario de Valencia y consensuado con el resto de unidades de DP pertenecientes al registro. Además de las características basales al

inicio de DP, el registro “Levante” incorpora progresivamente información relativa a los cambios en la prescripción del tratamiento, los episodios de peritonitis, los ingresos hospitalarios y los estudios de adecuación y cinética peritoneal realizados. Esta información es remitida periódicamente a la coordinación central del registro, en los últimos años localizada en el Hospital General Universitario de Albacete, que procede a la actualización del mismo. El registro “Levante”, por tanto, supone una excepcional fuente de información referente a la población en DP de varios centros de una amplia región de España, perteneciente a provincias de 3 comunidades autónomas que suman alrededor del 12% del total de la población del país.







3- OBJETIVOS.



Basándose en la información recogida por el registro “Levante” de DP, la presente tesis se plantea los siguientes objetivos:

3.1.- Conocer la supervivencia de los pacientes y de la técnica de DP en nuestro medio y su evolución a lo largo de los últimos años.

3.2.- Determinar los factores asociados a la supervivencia de los pacientes y de la técnica de DP en nuestra población.

3.3.- Conocer la supervivencia de los pacientes que inician tratamiento sin FRR o que la pierden durante su estancia en DP así como definir si existen variables específicas asociadas a la supervivencia de los pacientes a partir del momento de la anuria.





4-PACIENTES.



Criterios de inclusión:

La población analizada esta constituida por todos los pacientes pertenecientes al registro “Levante” que iniciaron TRS mediante DP entre el 1 de enero de 1993 y el 31 de diciembre de 2005 sin exclusión. Se trata de un total de 1515 pacientes incidentes con un seguimiento a lo largo de un periodo de 13 años. Se ha decidido prescindir de los pacientes incluidos en el registro durante los dos primeros años de funcionamiento del mismo (1991-1992) para evitar en la medida de lo posible que los resultados estuvieran artefactados por potenciales errores de cumplimentación iniciales coincidiendo con la puesta en marcha de la recogida de datos.







5.- METODOS.



5.1.- DISEÑO:

Se trata de un estudio retrospectivo a partir de un registro multicéntrico prospectivo.

5.2.- DEFINICIÓN DE VARIABLES:

5.2.1.- Periodos de estudio:

Para analizar las potenciales tendencias en el tiempo en cuanto a mortalidad, índice de peritonitis y modos de prescripción de la técnica de DP, se ha dividido el periodo completo de 13 años de estudio en tres partes: un periodo inicial de 3 años (1993 - 1995), y dos periodos de 5 años (1996 - 2000 y 2001 - 2005).

5.2.2.- Variables clínicas:

-Definición de la etiología de la nefropatía:

Las causas de enfermedad renal primaria han sido definidas según la codificación de la EDTA, en su versión del año 1995 (ver ANEXO I), agrupándose para su análisis en varias categorías de acuerdo a los criterios expuestos en la tabla I.

Tabla I: Clasificación de la etiología de la nefropatía según la clasificación de la

EDTA del año 1995 (Anexo I):

ETIOLOGÍA	CÓDIGO EDTA
GLOMERULAR	10-19,51,73-74,82-89
INTERSTICIAL	20-41,49,52-53,60-63,90-93,95,96
VASCULAR	70-72,75,79
NEFROPATÍA DIABÉTICA	80-81
NO FILIADA	00,99

Las causas de éxitus también han sido recogidas de acuerdo a la clasificación de la EDTA del año 1995, habiéndose categorizado para el posterior análisis como se expone en la tabla II.

Tabla II: Clasificación de la causa de éxitus según la clasificación de la EDTA

del año 1995 (Anexo II):

CAUSA DE ÉXITUS	CÓDIGO EDTA
CARDIOVASCULAR	11,14-15,18,22,29
PERITONITIS	70,100-102
CAQUEXIA/SUSPENSIÓN DE TRATAMIENTO	51,53,54,64,69
INFECCIOSA (NO PERITONITIS)	31-35
NO FILIADA	00
OTRAS	23,28,44, 52, 62, 67, 68, 72,73,81,82, 99,

-Definición de la comorbilidad:

Para establecer la comorbilidad existente al inicio de tratamiento mediante DP se han tenido en cuenta las 14 condiciones clínicas recogidas en el registro “Levante”. Los criterios utilizados para su definición son exclusivamente clínicos y derivan de la historia clínica del paciente sin necesidad de realizar pruebas diagnósticas específicas, no estableciéndose en el registro “Levante” grados de severidad. Las diferentes patologías se han definido de la siguiente forma:

-Diabetes Mellitus (DM): Se considera diabético a todo paciente que presente al menos una determinación de glucemia superior a 200 mg/dl en una muestra extraída en cualquier momento del día y/o una glucemia basal (tras ayunas de 8 horas) superior a 140 mg/dl en un mínimo de 2 ocasiones (166). La clasificación como DM tipo I o tipo II se ha realizado de acuerdo a criterios de edad y/o niveles de insulina/péptido C, así como posibilidad de manejo con antidiabéticos orales (165).

-Enfermedad cerebrovascular (ECV): Definida por la presencia de antecedentes de accidente cerebrovascular (isquémico y/o hemorrágico) independientemente de su naturaleza permanente o transitoria.

-Cardiopatía: Definida por la presencia de infarto de miocardio, pericarditis, enfermedad cardíaca aterosclerótica, miocardiopatía, enfermedad valvular cardíaca e insuficiencia cardíaca congestiva una vez descartada sobrecarga hidrosalina.

-Arritmia: Se considera como tal cualquier alteración del ritmo cardíaco clínicamente relevante, ya sea taquiarritmia y/o bloqueo de la conducción, independientemente de su efecto en la función cardíaca o de su asociación a cardiopatía estructural.

-Enfermedad vascular periférica (EVP): Definida en términos clínicos a partir de un estadio II, caracterizado por la presencia de claudicación intermitente sintomática.

-Cirrosis hepática: Según criterios clínicos (alteraciones de la bioquímica y función hepática, signos clínicos de hipertensión portal) y ecográficos (cambios en la ecogenicidad del parénquima, ascitis, hipertensión portal y/o esplenomegalia) y/o diagnóstico anatomopatológico (biopsia hepática compatible con cirrosis hepática)(167).

-Neoplasia: Antecedentes de tumor sólido y/o enfermedad linfoproliferativa.

-Enfermedad sistémica: Antecedentes de enfermedad reumatológica de carácter autoinmune activa o controlada con tratamiento.

-Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC): Definida por los criterios clínicos habituales (Tos y expectoración al menos tres meses al año durante un mínimo de 2 años consecutivos), radiológicos y/o funcionales (168).

-Tuberculosis: Antecedentes de tuberculosis pulmonar o tratamiento antituberculoso.

-Infecciones urinarias de repetición: Definida por la presencia de más de 1 episodio de infección de las vías urinarias superiores y/o más de tres episodios anuales de infección de vías inferiores y/o presencia de reflujo vésico-ureteral.

-Diverticulosis: Presencia de divertículos detectados en exploraciones radiológicas y/o endoscópicas del colon. No se ha realizado ninguna prueba de despistaje de rutina.

-Dislipemia: Hipercolesterolemia (colesterol total > 220 mg/dl), y/o hipertrigliceridemia (triglicéridos >150 mg/dl) y/o uso de medicación hipolipemiente.

-Hipertensión arterial: Tensión arterial igual o superior a 140/90 y/o tratamiento hipotensor, siguiendo las pautas habituales de medida (manual o automática).

-Estimación de la comorbilidad global: Con objeto de facilitar la inclusión de la comorbilidad en los modelos de regresión de Cox finales y simplificar al máximo los mismos, se ha desarrollado un índice de comorbilidad similar al propuesto por Davies (111), al que hemos denominado índice de comorbilidad de Davies modificado (ICD-M). Para la elaboración de este índice de comorbilidad se han evaluado mediante análisis univariante todas las comorbilidades incluidas en el registro “Levante”. Con todas aquellas que han mostrado una asociación significativa ($p < 0,05$) o casi significativa ($p < 0,1$) con la supervivencia en dicho estudio univariante se ha desarrollado un modelo multivariante de regresión de Cox por pasos hacia atrás condicional al que se ha añadido la edad, que supone la principal variable de confusión a la hora de valorar la comorbilidad (169). Todas las variables asociadas significativamente a la supervivencia en este modelo multivariante ($p < 0,05$) han sido incluidas en la elaboración del ICD-M (Tabla VII). El ICD-M, al igual que el original ICD, considera la presencia de cada una de las patologías, y no su severidad. En aras de facilitar su manejo, a cada una de las patologías consideradas se le ha asignado un punto, independientemente del valor del exponente B obtenido en la regresión de Cox realizada, siendo el ICD-M el índice resultante de la suma de todas las patologías presentes en un mismo paciente. Este índice de comorbilidad comparte con el ICD su extremada sencillez y la inclusión de similares criterios clínicos, a excepción de algunas diferencias en el abordaje de la comorbilidad cardiovascular (111). Así, si bien el ICD diferencia la presencia de insuficiencia cardiaca izquierda y cardiopatía isquémica como dos entidades independientes y que se suman a la hora de la creación del índice de comorbilidad, en nuestro ICD-M ambas quedarían englobadas bajo el concepto de cardiopatía, sumando sin embargo como entidad independiente la presencia de arritmia, en caso de coexistir en un mismo paciente. Además, en nuestro índice se especifican

como entidades independientes a la hora de su impacto en el índice de comorbilidad tanto la presencia de EVP como la de ECV, englobadas ambas bajo un único ítem en el ICD. En definitiva, nuestro índice tendería a dar todavía mayor valor a la enfermedad vascular e incluiría como variable independiente la presencia de arritmias, a tenor del importante impacto de esta última variable sobre la supervivencia objetivado en nuestra serie (ver resultados).

-Definición de peritonitis: El diagnóstico de peritonitis infecciosa se ha realizado de acuerdo a las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Diálisis Peritoneal (56). Según dicho criterio, se ha considerado peritonitis todo episodio de efluente peritoneal turbio con un contaje celular patológico, definido por más de 100 leucocitos por mm^3 con un porcentaje de neutrófilos polimorfonucleares superior al 50%.

5.2.3.- Adecuación, nutrición y cinética peritoneal:

El FGR se ha estimado a través de la media del aclaramiento renal de urea y creatinina ajustado para la superficie corporal ($\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$), realizándose las determinaciones de urea y creatinina en plasma y orina el mismo día. Se han considerado como anúricos aquellos pacientes con FGR igual a cero. El Kt/V renal se ha calculado como el aclaramiento de urea renal por semana ajustado por el volumen de distribución (V), calculado a partir de la fórmula de Watson (170). El Kt/V peritoneal semanal de urea y el aclaramiento peritoneal semanal de creatinina se han calculado a través de la recogida del efluente peritoneal de 24 horas y la determinación de las concentraciones de urea y creatinina en dicho efluente peritoneal y en el plasma. La ingesta diaria de proteínas se ha estimado a partir de la excreción de urea en orina y efluente peritoneal a través del cálculo de la PCRn según la fórmula de Bergström y colaboradores (171), normalizada al peso actual. La permeabilidad peritoneal se ha

evaluado a través del TEP según la metodología desarrollada por Twardowski (53). Brevemente, el procedimiento consta de la infusión de 2 litros de solución de dextrosa 2,5% en la cavidad peritoneal y la determinación seriada de la concentración de glucosa, proteínas, urea, y creatinina en muestras de plasma y efluente peritoneal inmediatamente antes del procedimiento, a los 30 minutos y cada hora durante 4 horas, para así poder calcular la relación entre las concentraciones de cada soluto en el dializado y el plasma (índice D/P). Según los valores del índice D/P de creatinina a las 4 horas y siguiendo los criterios expuestos por el propio Twardowski (53), los pacientes han sido clasificados en transportador bajo (índice D/P de creatinina $< 0,50$), transporte medio-bajo (índice D/P de creatinina $0,50 - 0,64$) transporte medio-alto (índice D/P de creatinina $0,65 - 0,80$) y alto transportador (índice D/P de creatinina $\geq 0,81$)(53). Todas las determinaciones de adecuación y/o permeabilidad peritoneal se han realizado al menos 1 mes después del último episodio de peritonitis.

5.3.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

5.3.1.-Análisis descriptivo:

El análisis descriptivo de las variables continuas de la muestra se ha realizado mediante la media y la desviación estándar. Ocasionalmente, en aquellas variables de distribución no normal se ha expuesto además la mediana. El análisis comparativo de las muestras se ha realizado según la distribución de cada variable. Para las variables que no se han ajustado a una distribución normal (la mayoría) se ha utilizado la prueba de Mann-Whitney o la prueba de Kruskal Wallis, según se tratase de 2 ó más muestras, respectivamente. En el caso de la permeabilidad peritoneal, cuya distribución sí seguía una distribución normal, se ha aplicado el test de la t de Student. Las variables cualitativas se han analizado a través de la prueba de la Chi cuadrado. La potencial

correlación lineal de variables ha sido evaluada mediante el coeficiente de correlación de Spearman (ρ). En todos los casos se ha rechazado la hipótesis nula siempre que su probabilidad fuera inferior a 0,05 ($p < 0,05$).

5.3.2.-Análisis de supervivencia:

a.- Definiciones:

Para el cálculo de la supervivencia de los pacientes se ha considerado únicamente el evento éxito. Para la estimación de la supervivencia de la técnica se ha tenido exclusivamente en cuenta el evento paso a HD. El resto de eventos en ambos casos ha sido censurado. En alguna ocasión se hace referencia a “pacientes vivos en DP” considerando en ese caso tanto el evento éxito como el evento traspaso a HD y censurando el resto. Se ha calculado la tasa de mortalidad (éxito/ 100 pacientes-años) dividiendo el total de éxitos registrados en un periodo determinado de tiempo por la suma de la permanencia en días de todos los pacientes en riesgo en dicho periodo dividido por 365,25 y multiplicado por 100. La tasa de fracaso de la técnica en un periodo determinado se ha calculado de igual forma, considerando el número de pacientes traspasados a HD durante dicho periodo. Aquellos pacientes fallecidos en el primer mes tras ser transferidos a HD se han considerado como éxito en DP. En el caso de que un paciente haya fallecido en las primeras 4 semanas después de un episodio de peritonitis, se ha atribuido el éxito a la peritonitis, independientemente de la causa inmediata del fallecimiento.

b.- Factores asociados a la supervivencia: Análisis univariante:

El análisis univariante de las variables continuas presentes en el momento de la inclusión en el estudio se ha realizado mediante su transformación en variables categóricas con diferentes puntos de corte establecidos por criterios estadísticos y/o clínicos y su posterior análisis como tales. En algunas ocasiones se ha realizado el

análisis como variable continua mediante una regresión de Cox univariante. Las variables categóricas se han analizado mediante la elaboración de curvas de Kaplan-Meier, realizándose la comparación entre los diferentes estratos a través del test de Log-rank. En aquellos casos en los que existieran más de 2 estratos y se hubieran detectado diferencias significativas de forma global, se ha realizado el contraste por pares de estratos aplicando la corrección de Bonferroni. Dicha corrección consiste en multiplicar el nivel de significación resultante del contraste por el número de estratos (“p corregida”), manteniendo 0,05 como el nivel de significación por debajo del cual se rechaza la hipótesis nula (172). Para las variables cuyos valores presentan cambios a lo largo del seguimiento se ha aplicado un análisis mediante regresión de Cox para variables cambiantes en el tiempo a excepción del caso de la variable “catéter de DP” que se ha analizado según intención de tratar ante la excepcionalidad de cambios en la evolución. De esta forma se han analizado variables técnicas (DPCA versus DPA, uso de icodextrina), la incidencia de peritonitis, y las variables de adecuación y cinética peritoneal. Estas últimas, al tratarse de variables continuas, han sido transformadas previamente en variables “dummy” siguiendo criterios clínicos y/o estadísticos. Para el análisis de las variables cambiantes en el tiempo, cada evento se relaciona con el valor de la variable inmediatamente anterior. El resultado del modelo de Cox resultante representa el riesgo relativo instantáneo al comparar a dos personas con el mismo tiempo de seguimiento cuando una de ellas cambia de nivel. Para representar el efecto univariante en las variables cambiantes en el tiempo se han utilizado curvas de Kaplan-Meier con entrada retrasada. Estas representan la supervivencia si un sujeto hubiera estado todo el tiempo en la misma categoría de las variables a estudio. Dado que no se dispone de información de adecuación en la totalidad de la población a estudio, se ha realizado un estudio descriptivo de la muestra de la que se dispone de datos incluyendo

las principales variables asociadas con la supervivencia y se ha comparado con el resto. Para estudiar el impacto de la adecuación en la supervivencia se ha preferido el Kt/V de urea y no el aclaramiento de creatinina semanal siguiendo las recomendaciones DOQI (48) y al disponer en este caso de una muestra de pacientes más amplia. La proporcionalidad de riesgos que requiere el análisis mediante regresión de Cox ha sido confirmada a través de las curvas de Kaplan Meier y de la representación gráfica del logaritmo de la tasa de incidencia en función del tiempo según los casos.

c.- Factores asociados a la supervivencia: Análisis multivariante:

Con aquellas variables significativas ($p < 0,05$) o cercanas a la significación ($p \leq 0,1$) en el estudio univariante, ya sean fijas o cambiantes en el tiempo, se ha realizado un análisis multivariante mediante análisis de regresión de Cox por pasos hacia atrás condicional, con objeto de depurar la interdependencia de las diferentes variables entre sí y poder determinar el impacto real de cada una de ellas en la supervivencia de los pacientes. En el modelo multivariante se han mantenido los mismos criterios utilizados para la definición de las variables “dummy” en el estudio univariante. Para simplificar los modelos finales se ha incluido en ellos la comorbilidad representada por el índice de comorbilidad propuesto (ICD-M), en lugar de todas las variables de comorbilidad por separado. Asimismo, en base a la bibliografía existente (95) y a los hallazgos del estudio univariante, en dicho modelo final se ha preferido incluir la FRR valorada a través del FGR estimado exclusivamente, decidiéndose excluir de dicho modelo el Kt/V total.

d.- Supervivencia de los pacientes anúricos:

Para el estudio de los factores asociados a la supervivencia en los pacientes anúricos se ha tenido en cuenta exclusivamente el tiempo entre el desarrollo de la anuria

y su exclusión del estudio por éxitus, considerando el tiempo previo en DP con diuresis residual como un factor más a tener en cuenta en el análisis.

5.3.3.- Soporte informático:

El análisis descriptivo de la muestra y el análisis univariante de la supervivencia según las variables basales se han realizado con apoyo del programa informático de análisis estadístico SPSS, versión 13.0.1 (SPSS Inc. Chicago, Illinois; EEUU). Tanto el análisis univariante de la supervivencia según variables cambiantes en el tiempo como el modelo multivariante final con variables fijas y cambiantes se ha realizado a través del programa “R” versión 2.8.0 (2008-10-20) (the R Foundation for Statistical Computing).







6.-RESULTADOS.



6.1 ANALISIS DESCRIPTIVO:

6.1.1.- Características demográficas:

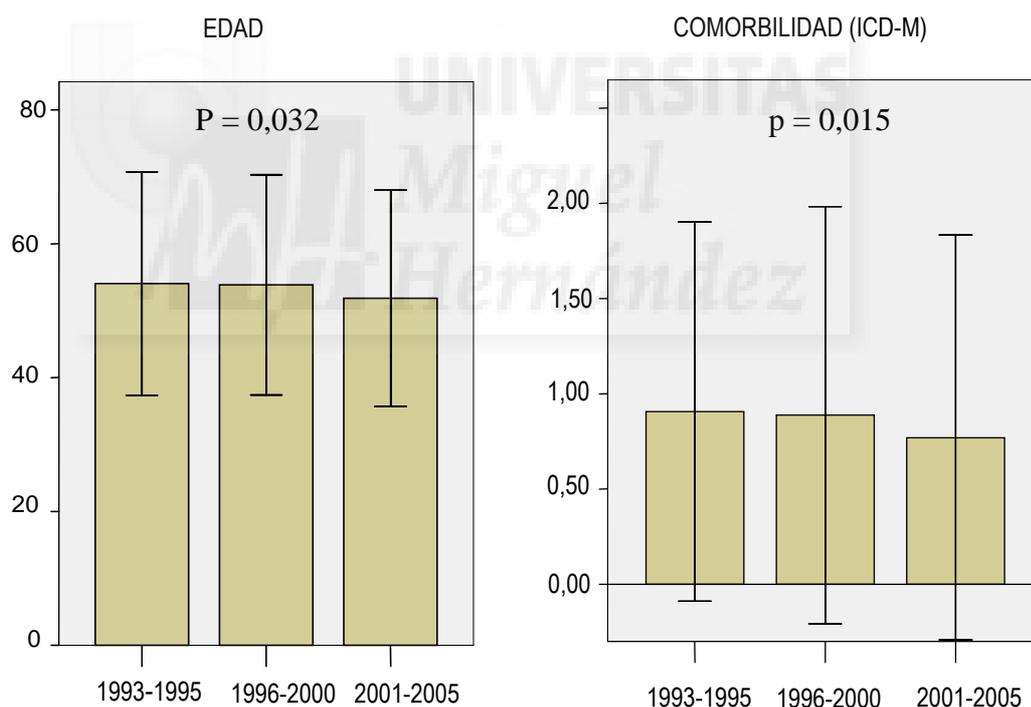
En total, se han estudiado un total de 1515 pacientes que suman 3213,75 personas-años. La permanencia media de los pacientes fue de $25,46 \pm 22,92$ meses (0-149). Veinticinco pacientes (1,6%) presentaron una permanencia menor a 1 mes (12 varones y 13 mujeres), 4 de ellos por mortalidad precoz. Trescientos cuarenta y dos pacientes (22,6%) permanecieron en la técnica más de 3 años, 125 (8,2%) más de 5 años y 44 (2,9%) más de 7 años. La edad media de los pacientes fue $52,9 \pm 16,3$ años (13-87). El 55,7 % eran varones (844) frente a un 44,3% de mujeres (671). Al final del estudio, se mantenían activos en el registro 402 pacientes (26,5%), se habían trasplantado 367 (24,2%), habían sido transferidos a HD 308 (20,3%), habían fallecido 386 (25,5%) y se habían perdido para el seguimiento 52, ya sea por traslado a otras zonas geográficas ó recuperación de función renal (3,4% del total).

La procedencia de los pacientes al inicio de DP fue la siguiente: 1153 pacientes (76%) procedían de situación prediálisis, 331 (21,8%) procedían de HD, y 31 pacientes (2%) habían recibido previamente un TxR.

El motivo para decidir la técnica de DP en estos pacientes respondía a elección del paciente tras la información médica de las diferentes opciones terapéuticas en 1018 casos (67,2%), derivada de problemas para conseguir un adecuado acceso vascular para HD en 274 pacientes (18,1%) y por otro tipo de indicación médica en los 223 restantes (14,7%). Entre las indicaciones que condicionaron que el nefrólogo responsable recomendara DP destaca la presencia de cardiopatía isquémica en 85 pacientes (5,6% del total), DM en 48 (3,2% del total), insuficiencia cardiaca en 37 (2,4% del total), e intolerancia a la técnica de HD en 26 pacientes (1,7% del total).

Si atendemos a la distribución temporal de la muestra dentro del periodo total de seguimiento de 13 años, observamos que 224 pacientes (14,8%) iniciaron tratamiento en el periodo 1993 - 1995, 613 pacientes (40,4%) en el periodo 1996 - 2000 y 678 (44,8%) en el periodo 2001 - 2005. En la figura 1 podemos observar como existe una tendencia progresiva en el tiempo a reclutar para la DP a pacientes más jóvenes y con menor comorbilidad, con diferencias estadísticamente significativa en ambos parámetros entre los tres periodos ($p = 0,032$ y $p = 0,015$, respectivamente).

Figura 1: Diferencias de la edad y de la comorbilidad de los pacientes al inicio de DP en los diferentes periodos de estudio (Prueba de Kruskal Wallis):



6.1.2.- Características clínicas:

a) Etiología de la ERC:

La nefropatía causal más frecuente fue la enfermedad glomerular con 404 pacientes (26,7% del total), seguida de la nefropatía intersticial con 300 pacientes (19,8% del total, incluyendo 100 pacientes diagnosticados de poliquistosis renal, que supusieron el 6,6% del total), la nefropatía diabética con 260 pacientes (17,2% del total), y nefropatía de causa vascular en 173 pacientes (11,4 %). En el resto de pacientes la etiología de la IRC no pudo ser filiada (378 pacientes, correspondientes a un 25% del total).

b) Comorbilidad:

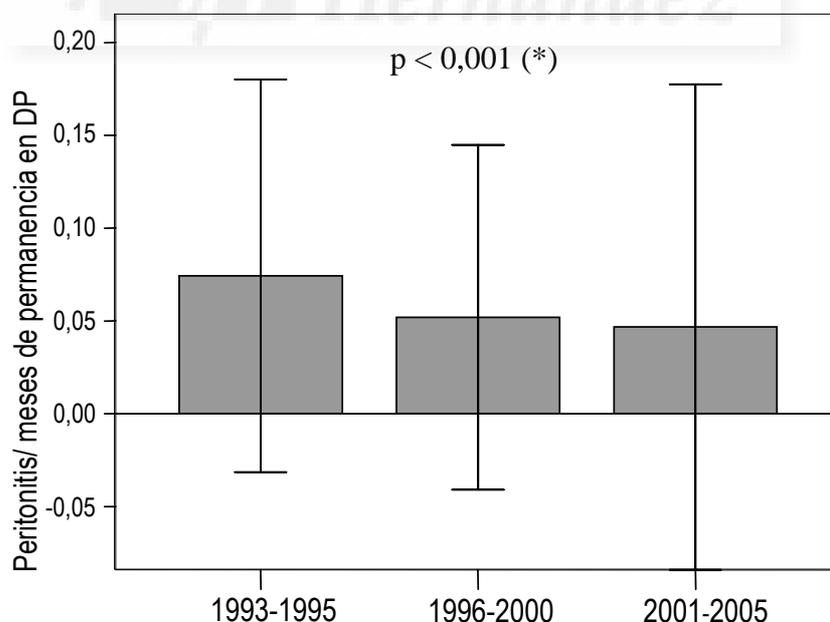
Un total de 794 pacientes ya presentaba alguna comorbilidad al inicio de tratamiento mediante DP (52,4% del total), siendo la más frecuentes la comorbilidad cardiovascular (cardiopatía, arritmia cardíaca, ECV o EVP), presente en 509 pacientes (33,6% de la población global). En 191 de ellos la patología cardiovascular afectaba a 2 ó más órganos diana (12,6% del total). La DM estaba presente en 338 pacientes (22,3% del total), correspondiendo a DM tipo I en 173 pacientes (51,2%) y a DM tipo II en 165 pacientes (48,8%).

c) Peritonitis:

Durante todo el periodo de estudio se diagnosticaron un total de 1609 episodios de peritonitis. Del total de 1515 pacientes, 799 pacientes no presentaron ninguna peritonitis en el seguimiento (52,74%), 339 presentaron un único episodio de peritonitis (22,37%), 163 presentaron 2 episodios (10,75%), 91 pacientes tres episodios (6%), y 123 pacientes, 4 o más episodios (8,11%). Considerando una permanencia total de

38.565 pacientes-meses, el índice de peritonitis global durante el periodo total de seguimiento fue de 1 episodio cada 24 pacientes - meses. Como se ha comentado con anterioridad, se ha podido objetivar un progresivo descenso en la incidencia de peritonitis. Así, durante el primer periodo (1993 - 1995) la tasa de incidencia fue de 1 episodio cada 18,3 pacientes-meses; durante el segundo (1996 - 2000), descendió a 1 episodio cada 24,5 pacientes-meses; y finalmente, en el último periodo de estudio (2001 - 2005), la incidencia fue de 1 episodio cada 29 pacientes-meses. A efectos comparativos, la media mensual de episodios de peritonitis por paciente fue de $0,074 \pm 0,09$ en el primer periodo; de $0,052 \pm 0,09$ episodios mensuales en el segundo periodo; y de $0,0467 \pm 0,13$ en el tercer periodo, con diferencias muy significativas en los tres periodos entre sí ($p < 0,001$)(figura 2).

Figura 2; Episodios de peritonitis por mes de permanencia en diálisis peritoneal en los tres periodos del estudio (media \pm DS):



(*) Diferencias significativas entre todos los periodos entre sí (Pruebas de Kruskal-Wallis y Mann-Whitney)

En cuanto a las características microbiológicas de las peritonitis, 902 casos (56,05%) fueron causadas por gérmenes gram positivos, correspondiendo 129 episodios a *Estafilococo Aureus*, lo que constituye el 8% del total. Gérmenes gram negativos se aislaron exclusivamente en 339 episodios (21,06% del total). De estos últimos, en 87 casos se cultivó *Pseudomona sp.*, constituyendo un 5,4% del total. En 63 casos (4,3%) el cultivo determinó flora mixta gram positiva y negativa, siendo en 59 casos (3,66%) positivo para hongos, y en 7 (0,4%) para micobacterias. El cultivo resultó negativo en 239 casos (14,85% del total). El referido descenso progresivo en la incidencia de peritonitis se objetivó tanto a expensas de aquellas secundarias a gérmenes gram positivos (1/30,1, 1/44,8 y 1/53,3 pacientes-meses en el periodo 1993-1995, 1996-2000 y 2001-2005, respectivamente) como a gram negativos (1/79,7, 1/116,6 y 1/148,6 pacientes-meses en el periodo 1993 - 1995, 1996 - 2000 y 2001-2005, respectivamente), excluyendo para el cálculo de la tasa de incidencia por periodo aquellas con flora mixta gram positiva y negativa. Si atendemos a la necesidad de hospitalización de los episodios, observamos que en 956 casos (59,4%), el tratamiento se realizó de forma ambulatoria, frente a 653 casos (40,6%) en los que se requirió ingreso hospitalario. El porcentaje de pacientes que precisó ingreso hospitalario se relacionó de forma muy significativa con el germen causal ($p < 0,001$), alcanzando el 33,1% en aquellas por gram positivos, el 50,4% en aquellas por gram negativos, el 65,1% en las mixtas por gram positivos y negativos, el 71,4% en las secundarias a micobacterias y el 91,5% en las peritonitis fúngicas.

6.1.3.- Características técnicas:

La gran mayoría de los pacientes estudiados recibió tratamiento mediante DPCA desde el inicio (1389 pacientes, correspondiente al 91,7 %). El resto, 126 pacientes

(8,3%), inició tratamiento mediante DPA. A lo largo del seguimiento, un total de 361 pacientes (23,8%) recibió en algún momento tratamiento mediante DPA, al ser transferidos a dicha técnica desde DPCA 235 pacientes, y pasar de DPA a DPCA un total de 5, según criterio médico. La permanencia total en DPCA fue de 31.938 pacientes-meses, y la permanencia en DPA alcanzó 6.627 pacientes-meses. Las características basales de los pacientes que recibieron uno u otro tratamiento aparecen reflejadas en la tabla III.

Tabla III: Características basales de los pacientes según hayan recibido tratamiento mediante DPCA o DPA:

	D.P.C.A (n=1154)	D.P.A. (n=361)(*)	p
EDAD	54,08 ±16	49,5 ±16,9	<0,001
SEXO (varón)	618 (53,6%)	226 (62,6%)	0,03
PROCEDENCIA			0,01
- Prediálisis	903 (78,2%)	250 (69,3%)	
- Hemodiálisis	232 (20,1%)	99 (27,4%)	
- Trasplante	19 (1,6%)	12 (3,3 %)	
MOTIVO			0,29
- Electiva	769 (66,6%)	249 (69%)	
- Acceso vascular	206 (17,9%)	68 (18,8 %)	
- Indicación médica	179 (15,5%)	44 (12,2%)	
PERIODO			0,008
- 1993-1995	182 (15,8%)	42 (11,6%)	
- 1996-2000	443 (38,4%)	170 (47,1%)	
- 2001-2005	529 (45,8%)	149 (41,3%)	
ETIOLOGIA IRC			0,68
- Glomerular	307 (26,6%)	97 (26,9%)	
- Intersticial	236 (20,5%)	64 (17,7%)	
- N. Diabética	199 (17,2%)	61 (16,9%)	
- Vascular	133 (11,5%)	40 (11,1%)	
- No filiada	279 (24,2%)	99 (27,4%)	
DIABETES M.			0,35
- No Diabetes	899 (77,9%)	278 (77%)	
- Diabetes tipo I	125 (10,8%)	48 (13,3%)	
- Diabetes tipo II	130 (11,3%)	35 (9,7%)	
COMORBILIDAD (ICD-M)	0,89 ±1,06	0,91 ±1,1	0,9
F.G.R basal (ml/min)(**)	5,8±4 (n=445)	4,7±3,4 (n=162)	0,002
D/P creat. basal (***)	0,65±01 (n=396)	0,67±0,1 (n=148)	0,1

(*) Pacientes que han recibido tratamiento mediante DPA en algún momento.

(**) Disponible en una muestra de 607 pacientes.

(***) Disponible en una muestra de 544 pacientes.

Del total de pacientes que iniciaron tratamiento mediante DPCA, 717 (47,3 %), lo hicieron con sistemas de desconexión de Baxter® (Twin-Bag) y 565 (37,3%) con sistemas de desconexión de Fresenius® (Andy plus/Stay-safe). La transferencia de pacientes de uno a otro sistema fue excepcional: Tan sólo 4 pacientes que iniciaron DPCA con sistemas de Baxter® fueron transferidos a sistemas de Fresenius®, siendo sólo 9 pacientes los que hicieron el cambio inverso. El resto de los pacientes utilizaron otros sistemas (107 pacientes, correspondiente al 7,1 % del total). Un total de 294 pacientes (19,3% del total) utilizaron soluciones con icodextrina en algún momento del seguimiento, estando sus características basales reflejadas en la tabla IV.

Tabla IV: Características basales de los pacientes según uso de icodextrina:

	ICODEXTRINA NO (n=1221)	ICODEXTRINA SI (n=294)	p
EDAD	53,34 ±16,4	51,54 ±15,8	0,068
SEXO (varón)	669 (54,8%)	175 (59,5%)	0,14
PROCEDENCIA			<0,001
- Prediálisis	951 (77,9%)	202 (68,7%)	
- Hemodiálisis	256 (21%)	75 (25,5%)	
- Trasplante	14 (1,1%)	17 (5,8 %)	
MOTIVO			0,53
- Electiva	813 (66,6%)	205 (69,7%)	
- Acceso vascular	223 (18,3%)	51 (17,3 %)	
- Indicación médica	185 (15,2%)	38 (12,9%)	
PERIODO			<0,001
- 1993-1995	211 (17,3%)	13 (4,4%)	
- 1996-2000	528 (43,2%)	85 (28,9%)	
- 2001-2005	482 (39,5%)	196 (66,7%)	
ETIOLOGIA IRC			0,007
- Glomerular	331 (27,1%)	73 (24,8%)	
- Intersticial	252 (20,6%)	48 (16,3%)	
- N. Diabética	191 (15,6%)	69 (23,5%)	
- Vascular	133 (10,9%)	40 (13,6%)	
- No filiada	314 (25,7%)	64 (21,8%)	
DIABETES M.			<0,001
- No Diabetes	973 (79,7%)	204 (69,4%)	
- Diabetes tipo I	130 (10,6%)	43 (14,6%)	
- Diabetes tipo II	118 (9,7%)	47 (16%)	
COMORBILIDAD (ICD-M)	0,86 ±1,05	1,06 ±1,1	0,004
F.G.R. basal (ml/min)(*)	5,6±3,9 (n=469)	5,38±3,5 (n=138)	0,69
D/P creatinina basal (**)	0,64±0,1 (n=424)	0,71±0,1 (n=120)	<0,001

(*) Disponible en una muestra de 607 pacientes.(**) Disponible en una muestra de 544 pacientes

La distribución de catéteres utilizados al inicio fue bastante heterogénea. El catéter más utilizado fue el de Tenckhoff de 2 manguitos en un total de 436 pacientes (en 430 casos recto y en 6 curvo), constituyendo un 28,77% del total, seguido del Autoposicionante (310 pacientes, 20,5%), Tenckhoff recto de 1 manguito (283 pacientes, 18,7%), Swan neck curvo (214 pacientes, 14,1%), Toronto (166 pacientes, 11%) y Swan neck recto (99 pacientes; 6,5%). Otros catéteres se utilizaron en 7 pacientes (0,46%). Sólo 31 pacientes fueron objeto de cambio del tipo de catéter por otro diferente al original en el seguimiento. La implantación del catéter fue realizada por cirujanos en 1263 casos (83,4%), siendo responsabilidad del nefrólogo en el resto (252 casos, correspondiente a un 16,6% del total).

6.1.4.-Adecuación, nutrición y cinética peritoneal:

Se han realizado un total de 2577 estudios de adecuación a 1180 pacientes (77,9% del total): Cuatrocientos veintisiete pacientes (28,2% del total) disponen de un único estudio, 389 (25,7% del total) disponen de 2 estudios, 185 (12,2% del total) de 3 estudios y 179 pacientes (11,8% del total) de 4 ó más estudios de adecuación en el seguimiento. Dicho estudio se realizó en los primeros 3 meses tras el inicio de DP en 607 pacientes (40% del total) (aclaramiento de creatinina semanal peritoneal y renal en 484 pacientes), a una media de $43,64 \pm 21,91$ días del inicio de DP (0-90). En 627 pacientes (41,3% del total) el estudio de adecuación se realizó entre los 91 días y el año de inicio (media $226,16 \pm 78,07$ días). En 629 pacientes (41,5% del total) se realizó a lo largo del segundo año de tratamiento (media $522,97 \pm 94,52$ días). En el tercer año se dispone de estudios de adecuación en 374 pacientes (24,7% del total), realizados a una media de $887 \pm 102,85$ días. En el cuarto año, son 187 los pacientes con estudio de adecuación disponible (12,3% del total), realizados a $1260,89 \pm 106,24$ días. Durante el quinto año de permanencia, se realizó un estudio de adecuación a 111 pacientes (7,3%

del total), a una media de $1621,32 \pm 107,28$ días del inicio de tratamiento. Los 42 estudios restantes (2,7%) se realizaron a partir del quinto año de permanencia. En las figuras 3 a 7 (a continuación) y en la tabla V (página 80), se resumen las características de adecuación y nutrición de la muestra disponible en cada periodo evolutivo (Kt/V total, Kt/V peritoneal, Kt/V renal, FRR y PCRn, respectivamente). Dado que las muestras son muy heterogéneas y no se dispone de estudios de adecuación de todos los pacientes en todos periodos evolutivos no se ha realizado ninguna estimación estadística entre ellos.

Figura 3 : Kt/V total (Media \pm DS) de la muestras de pacientes disponibles en cada periodo evolutivo:

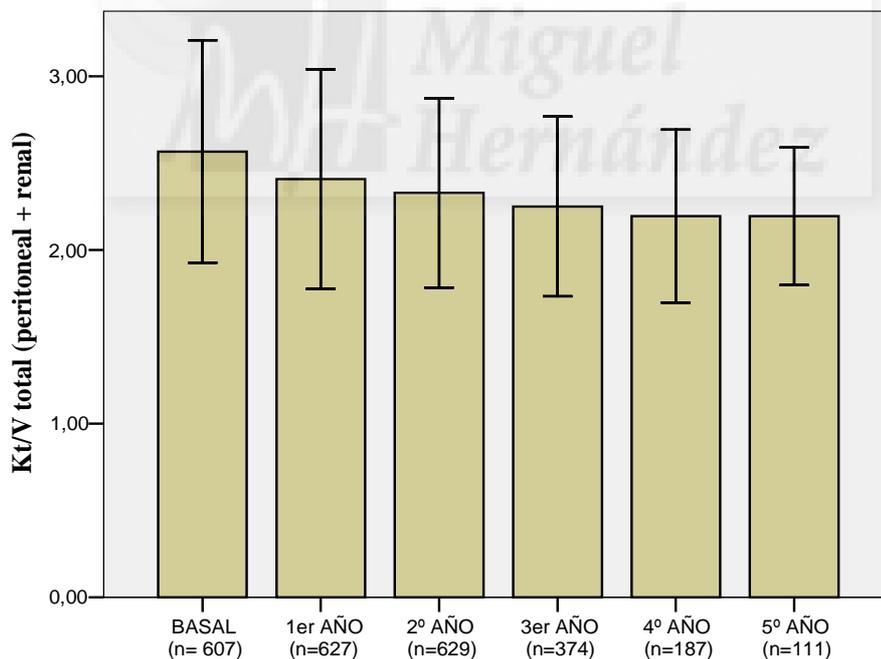


Figura 4: Kt/V peritoneal (Media \pm DS) de las muestras de pacientes disponibles en cada periodo evolutivo:

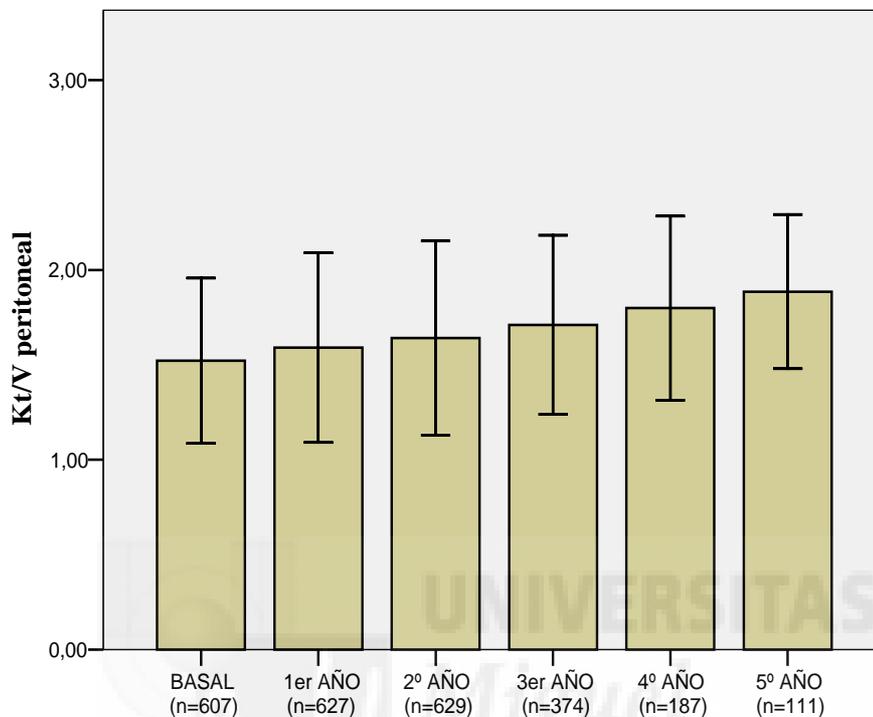


Figura 5: Kt/V renal (Media \pm DS) de las muestras de pacientes disponibles en cada periodo evolutivo:

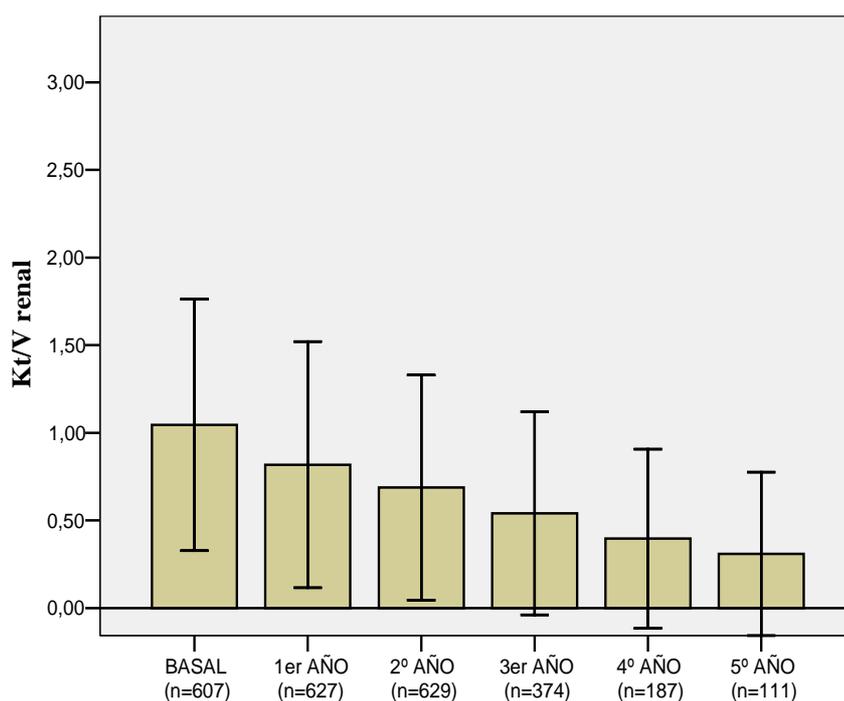


Figura 6: FGR estimado (Media \pm DS) de las muestras de pacientes disponibles en cada periodo evolutivo:

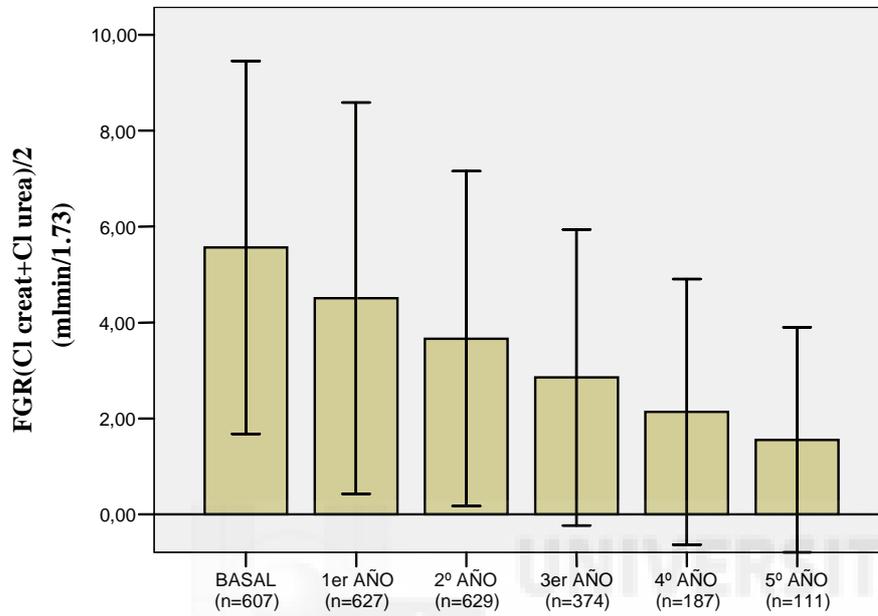


Figura 7: PCRn (Media \pm DS) de las muestras de pacientes disponibles en cada periodo evolutivo:

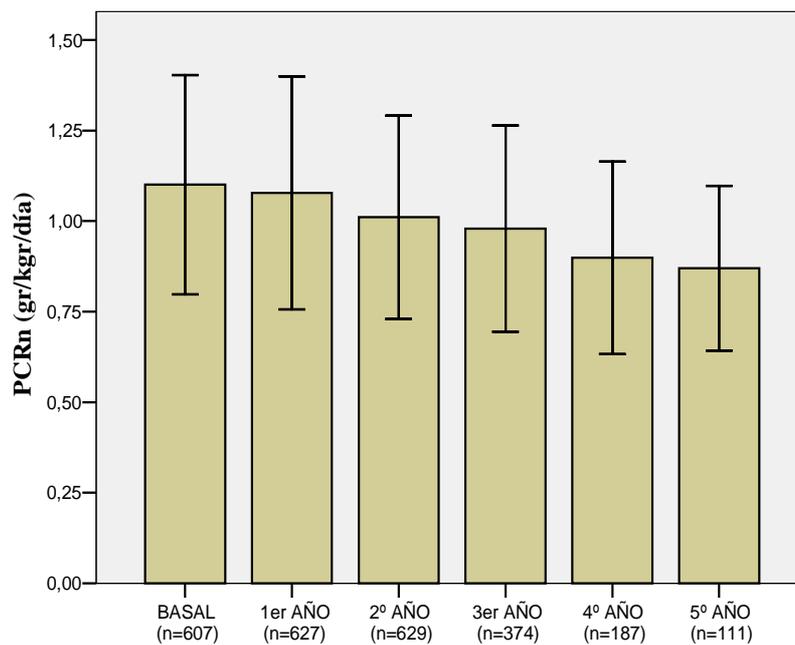


Tabla V: Características de adecuación y nutrición de las muestras de pacientes

disponibles en cada periodo evolutivo:

	BASAL (n=607)	1er AÑO (n=627)	2º AÑO (n=629)	3er AÑO (n=374)	4º AÑO (n=187)	5º AÑO (n=111)
Kt/V peritoneal	1,52±0,4	1,59±0,4	1,64±0,5	1,71±0,4	1,79±0,4	1,88±0,4
Kt/V renal	1,04±0,7	0,81±0,7	0,68±0,6	0,54±0,5	0,39±0,5	0,30±0,4
Kt/V Total	2,56±0,6	2,40±0,6	2,32±0,5	2,25±0,5	2,19±0,4	2,19±0,3
FGR (ml/min)	5,56±3,8	4,5±4	3,66±3,4	2,85±3	2,13±2,7	1,55±2,3
PCRn (gr/Kgr)	1,1±0,3	1,07±0,3	1,01±0,2	0,97±0,2	0,89±0,2	0,87±0,2
DP/creat (*)	0,66±0,1	0,67±0,1	0,67±0,1	0,69±0,1	0,71±0,1	0,73±0,1

(*) Muestra de 544, 592, 595, 343, 182 y 109 pacientes en corte basal, primer, segundo, tercer, cuarto y quinto año, respectivamente.

Las características basales de adecuación en la muestra disponible de 607 pacientes fueron las siguientes: FGR: $5,56 \pm 3,89$ ml/min (0-23); Kt/V peritoneal: $1,52 \pm 0,43$ (0,39-3,5); Kt/V renal: $1,04 \pm 0,71$ (0-3,9); Kt/V total: $2,56 \pm 0,64$ (1,23-6); PCRn: $1,1 \pm 0,3$ (0,48-3,09). En 484 pacientes se dispone además de datos relativos al aclaramiento de creatinina semanal al inicio de tratamiento: aclaramiento de creatinina peritoneal: $41,27 \pm 12,15$ litros; aclaramiento de creatinina renal: $59,6 \pm 37,12$ litros.

Se dispone al menos de un TEP en 1119 pacientes (73,8% del total), habiéndose realizado un total de 2391 estudios. Un total de 401 pacientes disponen de un único TEP (26,5%), 376 pacientes de 2 estudios (24,8%), 157 de 3 estudios (10,3%) y 185 pacientes de 4 ó mas TEP (12,2%). En 544 pacientes (35,9% del total) dicho estudio se

realizó en los primeros 3 meses de reclutamiento (en 10 pacientes se dispone únicamente de TEP pero no estudio de adecuación en ese periodo). A lo largo del primer año se ha realizado un TEP a 592 pacientes (39 %), al segundo año a 595 (39,2%), al tercer año a 343 (22,6%), al cuarto año a 182 (12%), y al quinto a 109 pacientes (7,2%). Los 26 estudios restantes se realizaron a partir del quinto año (1,7%). La figura 8 muestra la distribución de pacientes según la permeabilidad peritoneal basal valorada mediante el índice D/P de creatinina obtenido a través del TEP de acuerdo con los criterios de Twardowski (53). Podemos observar en la figura 9 como la media del índice D/P de creatinina de cada muestra de pacientes tiende a ser cada vez más elevada conforme se alarga el tiempo de permanencia en la técnica de DP.

Se ha podido objetivar una correlación positiva entre los valores del FGR y la PCRn ($\rho = 0,37$; $p < 0,001$), y una correlación muy negativa entre el FGR y el Kt/V peritoneal ($\rho = - 0,65$; $p < 0,001$), así como entre el FGR y el índice D/P creatinina ($\rho = - 0,18$; $p < 0,001$). Existe además una correlación negativa entre la PCRn y el índice D/P creatinina ($\rho = - 0,16$; $p < 0,001$).

Figura 8: Frecuencia de los diferentes tipos de transporte peritoneal a nivel basal:

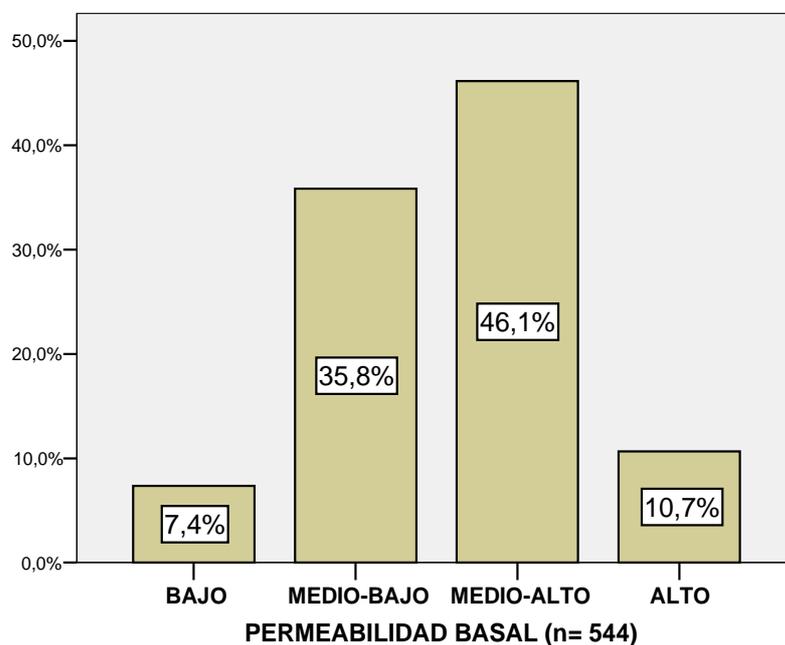
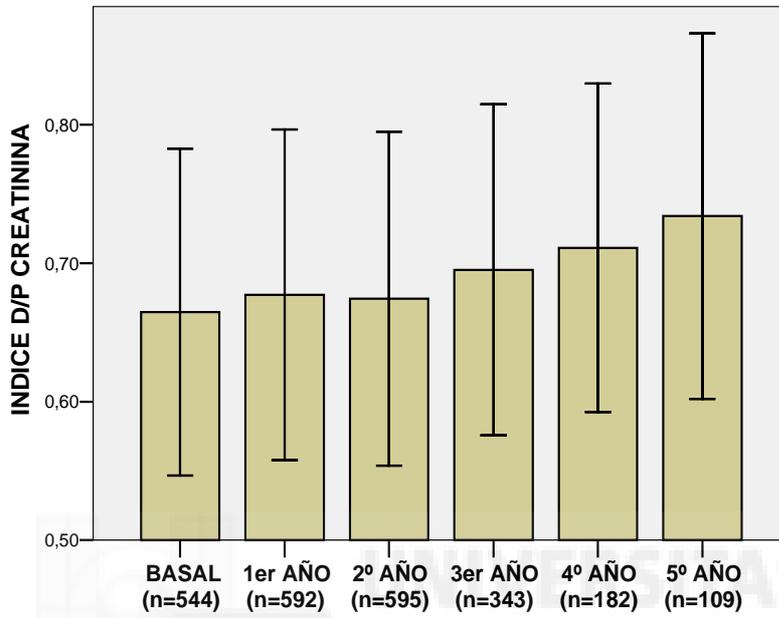


Figura 9: Índice D/P de creatinina (Media \pm DS) de las muestras disponibles en cada periodo evolutivo:



Miguel Hernández

6.2.- SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES:

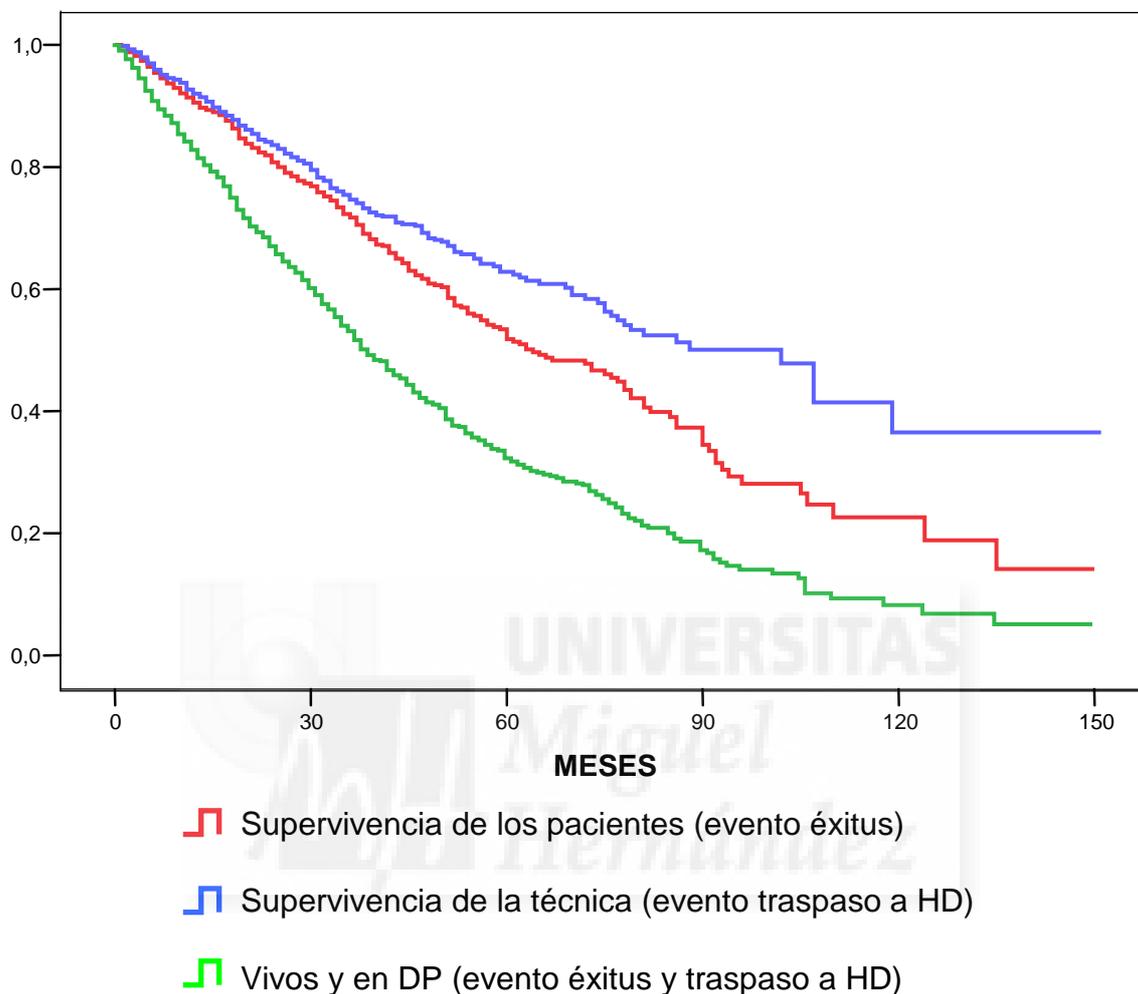
Durante todo el periodo de seguimiento fallecieron un total de 386 pacientes, lo que supone una tasa de mortalidad global de 11,78/100 pacientes-años de tratamiento. La supervivencia global al año fue de 91%, a tres años de 72%, y a cinco años del 52% (tabla VI y figura 10). La mediana de supervivencia estimada fueron 63 meses (IC 95%: 53,8 – 72,2 meses) y la media, 72 meses (IC 95%: 66,5 - 77,6).

Tabla VI: Supervivencia de los pacientes en DP (evento éxito).

SUPERVIVENCIA A:	Pacientes que entran en el intervalo	Pacientes que salen del intervalo (*)	Éxitus	%
12 MESES	1515	348	126	91%
24 MESES	1041	325	91	81%
36 MESES	625	207	57	72%
48 MESES	361	93	48	61%
60 MESES	220	66	27	52%
72 MESES	127	31	9	48%
84 MESES	87	28	12	40%
96 MESES	47	13	11	29%
108 MESES	23	9	2	26%
120 MESES	12	5	1	23%

(*) Trasplante renal, paso a HD, recuperación de función renal o traslado.

Figura 10: Supervivencia global de los pacientes y de la técnica:

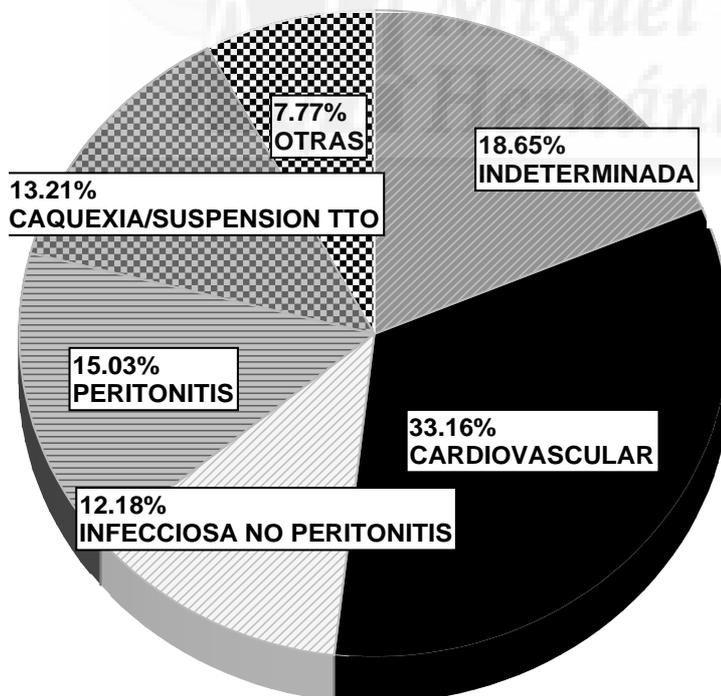


Se observa una progresiva e importante disminución de la mortalidad a lo largo del seguimiento, siendo de 14,75 éxitos por cada 100 pacientes-años de tratamiento en el grupo de pacientes que inician tratamiento en el periodo entre 1993 - 1995; de 13,73 éxitos por cada 100 pacientes-años en el periodo 1996 - 2000; y de 7,11 éxitos por cada 100 pacientes-años en el periodo 2001 - 2005. En la figura 15 (página 89), podemos observar como este hecho se traduce en que el riesgo de mortalidad es

significativamente inferior en el periodo 2001 - 2005 respecto a los dos anteriores, sin diferencias entre estos 2 periodos ($p < 0,001$).

La causa principal de muerte fue la cardiovascular en 128 casos (33,2%), seguida de las peritonitis (58 casos, correspondiente al 15,02%), la caquexia y/o la suspensión del tratamiento (51 casos; 13,2%), y las causas infecciosas (no peritonitis) en 47 casos (12,2%). El resto falleció por causas no filiadas (72 casos, correspondientes al 18,7% del total), o por otras causas no susceptibles de inclusión en los grupos previos (30 casos, un 7,8% del total) (figura 11). Con toda probabilidad, un porcentaje importante de las muertes de causa no filiada se debieron a causa cardiovascular, ya que se trataron de episodios de muerte súbita en domicilio.

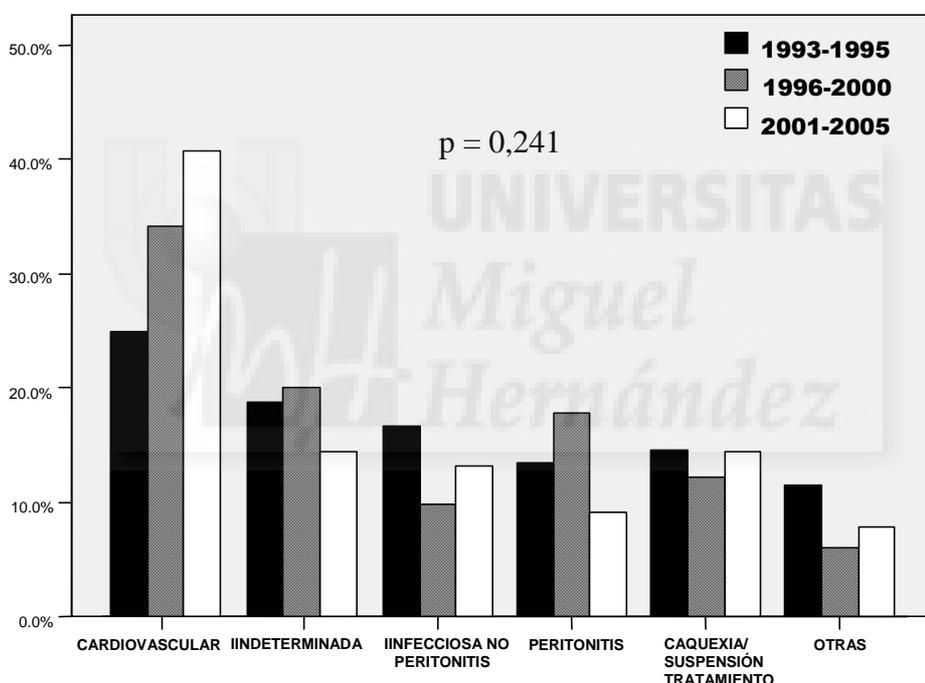
Figura 11: Causas de éxitus:



En relación a la evolución de las causas de muerte a lo largo de los 13 años de seguimiento (figura 12), se observa un progresivo incremento relativo de las causas cardiovasculares, si bien las diferencias no alcanzan la significación estadística ($p = 0,241$). Tampoco existen diferencias estadísticamente significativas en cuando a la distribución de causas de muerte por grupos de edad, sexo, ni en función de la presencia y tipo de DM, siendo en todos los grupos la causa cardiovascular la más frecuente (datos no mostrados).

Figura 12: Evolución de las causas de éxitus a lo largo de los diferentes periodos

del estudio:



	1996-2000	2001-2005	TOTAL
CARDIOVASCULAR	24 (25,0%)	31(40,8%)	128 (33,1%)
INDETERMINADA	18 (18,8%)	11 (14,5%)	72 (18,6%)
INFECCIOSA NO PERITONITIS	16 (16,7%)	10(13,2%)	47 (12,1%)
PERITONITIS	13 (13,5%)	7 (9,2%)	58 (15%)
CAQUEXIA/ SUSPENSION	14 (14,6%)	11 (14,5%)	51 (13,2%)
OTRAS	11 (11,5%)	6 (7,9%)	30 (7,7%)
TOTAL	96 (24,8%)	76 (19,8%)	386 (100%)

6.2.1.- SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES.

ANÁLISIS UNIVARIANTE:

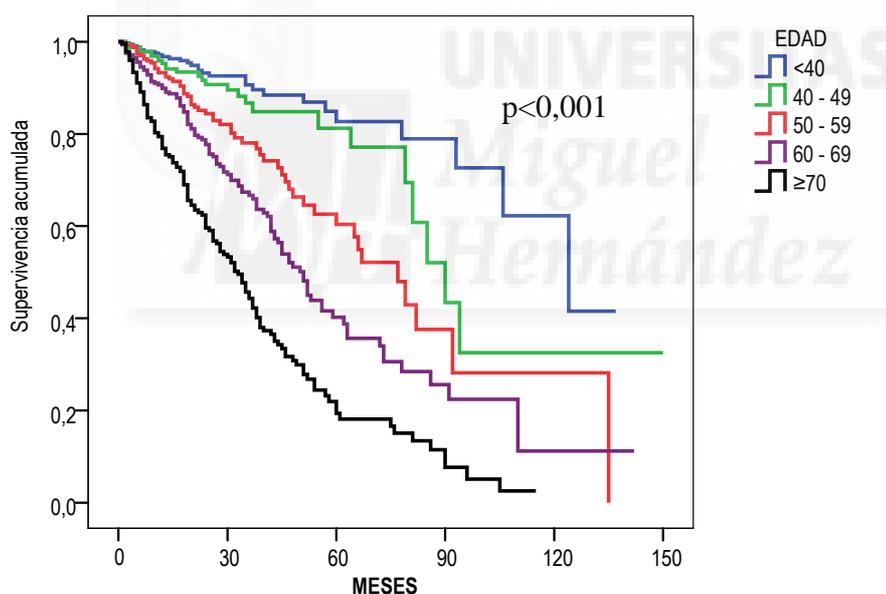
a.- Factores demográficos:

a.1.-Edad:

Como era de esperar, la edad a reclutamiento se asocia de forma muy significativa a la supervivencia. La figura 13 muestra la clara y progresiva diferencia de supervivencia en función de los diferentes grupos de edad ($p < 0,001$).

Figura 13: Supervivencia estimada de los pacientes según la edad al inicio de

DP:

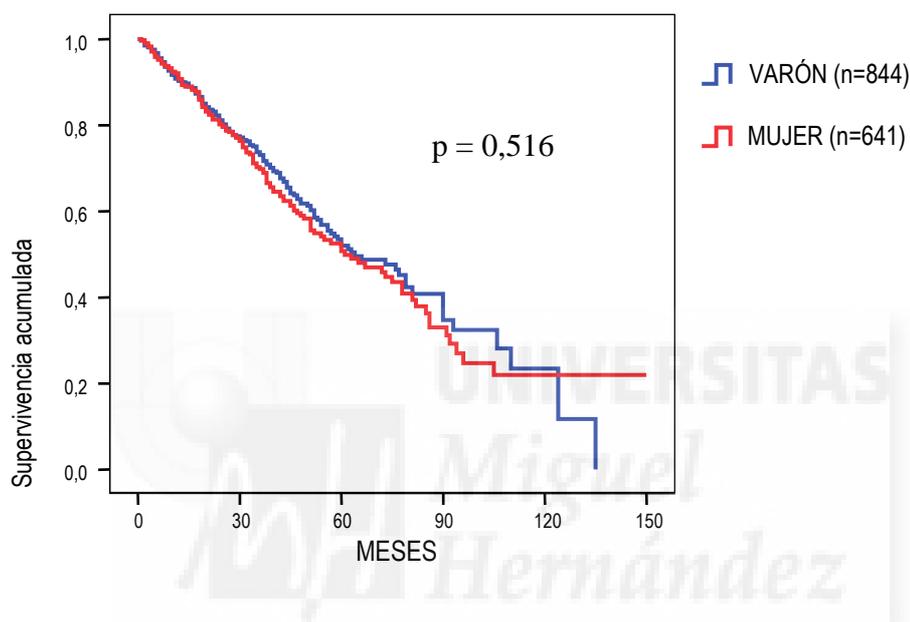


EDAD	<40		40 - 49		50 - 59		60 - 69		≥ 70	
	Chi2	Sig.	Chi2	Sig.	Chi2	Sig.	Chi2	Sig.	Chi2	Sig.
<40 (n=359)			2,86	0,40	22,47	0,00	61,78	0,00	153,31	0,00
40 - 49 (n=263)	2,86	0,40			6,95	0,04	26,05	0,00	80,80	0,00
50 - 59 (n=289)	22,4	0,00	6,95	0,04			8,70	0,01	57,17	0,00
60 - 69 (n=324)	61,7	0,00	26,05	0,00	8,70	0,01			26,50	0,00
≥ 70 (n=280)	153	0,00	80,80	0,00	57,17	0,00	26,50	0,00		

a.2.- Sexo:

No se objetivan diferencias en cuanto a supervivencia en función del sexo ($p = 0,516$) (figura 14).

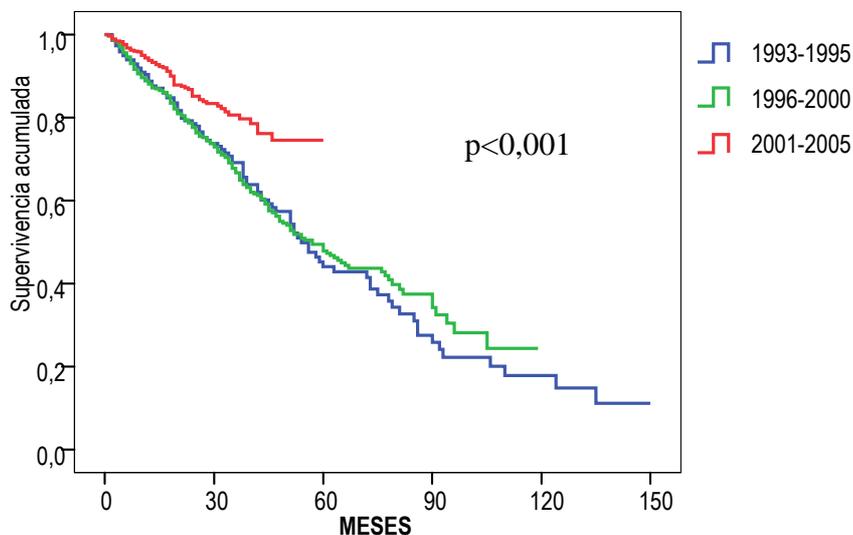
Figura 14: Supervivencia estimada de los pacientes según el sexo:



a.3.- Periodo de inicio:

Es significativa asimismo la progresiva disminución de la mortalidad a lo largo de los años de seguimiento, comentada con anterioridad, de tal forma que en el análisis univariante el grupo de pacientes que inicia tratamiento sustitutivo en el último periodo analizado (2001 - 2005) presenta una supervivencia claramente superior a la de los dos anteriores ($p < 0,001$) (figura 15).

Figura 15: Supervivencia estimada de los pacientes según periodo:



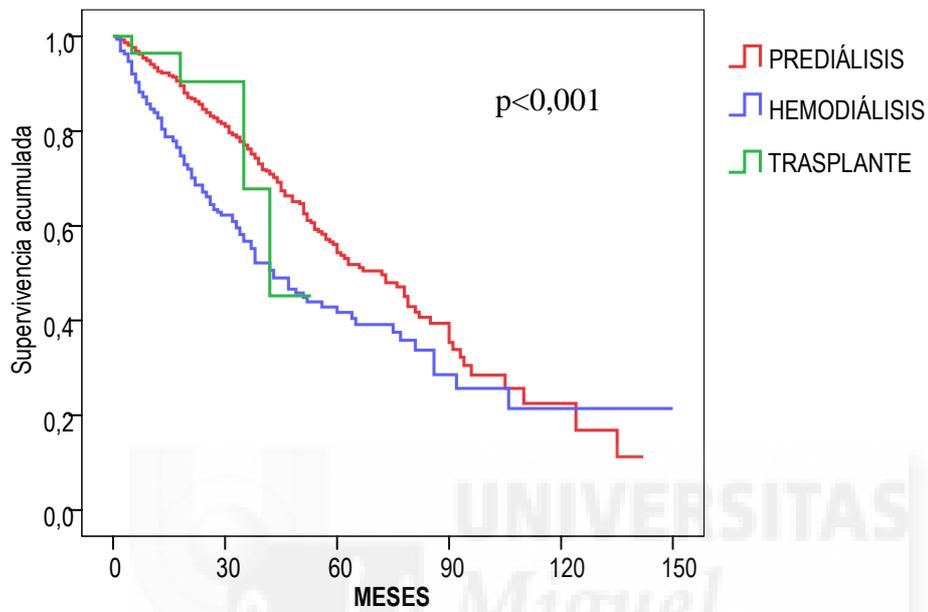
PERIODO	1993-1995		1996-2000		2001-2005	
	Chi ²	Sig.	Chi ²	Sig.	Chi ²	Sig.
1993-1995 (n=224)			0,174	>0,99	14,20	0,000
1996-2000 (n=613)	0,174	>0,99			22,11	0,000
2001-2005 (n= 678)	14,20	0,000	22,11	0,000		

a.4.- Procedencia:

Teniendo en cuenta que en este estudio de supervivencia no consideramos el tiempo en TRS en otra técnica previa a la DP, parece obvio que la procedencia de los pacientes al inicio de DP también tiene un importante impacto en su supervivencia, ya que dichos pacientes acumulan ya un periodo en TRS previo a su inicio de DP. Así, son los pacientes procedentes de prediálisis los que presentan una clara mejor supervivencia sobre todo respecto a aquellos remitidos desde HD, si bien las diferencias tienden a desaparecer en aquellos pacientes con permanencias largas en la técnica (figura 16). El limitado número de pacientes que inician tratamiento después de un TxR dificulta el análisis de dicho colectivo. El hecho de que estas diferencias desaparezcan en el análisis

multivariante indica que son otras variables las que están condicionando el inferior pronóstico de los pacientes remitidos desde HD (tablas IX y X, páginas 131 y 132).

Figura 16: Supervivencia estimada de los pacientes según su procedencia:

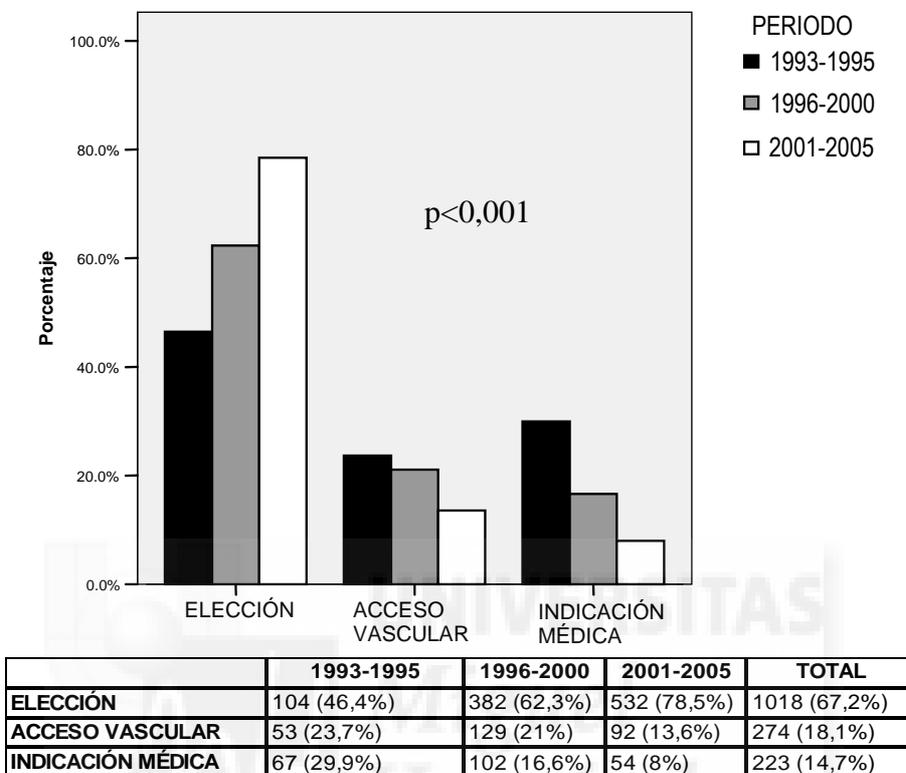


	PREDIÁLISIS		HEMODIÁLISIS		TRASPLANTE	
	Chi ²	Sig.	Chi ²	Sig.	Chi ²	Sig.
PREDIÁLISIS (n=1153)			29,30	0,00	0,02	>0,99
HEMODIÁLISIS (n=331)	29,30	0,00			3,37	0,19
TRASPLANTE (n=31)	0,02	>0,99	3,37	0,19		

a.5.- Motivo de elección de la DP:

A lo largo de todo el periodo comprendido por el presente estudio se observa un progresivo incremento en el porcentaje de pacientes que inicia tratamiento mediante DP como técnica electiva, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$)(figura 17).

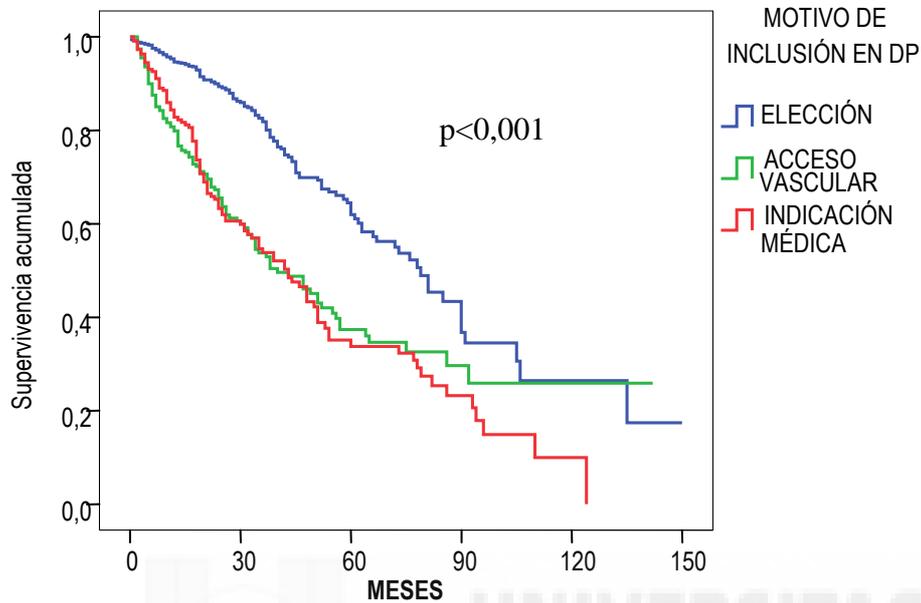
Figura 17: Evolución en el tiempo de los motivos para iniciar la técnica de DP:



Es importante destacar este hecho porque aquellos pacientes que han elegido la técnica libremente tras ser informados de las diferentes opciones terapéuticas son los que demuestran una mejor supervivencia en relación con aquellos cuya indicación se realizó por ausencia de acceso vascular y/o otras causas médicas (figura 18). Estos dos últimos grupos de pacientes presentan una supervivencia similar. El análisis multivariante confirmará posteriormente la asociación negativa con la supervivencia que presenta el hecho de elegir la técnica de DP por ausencia de acceso vascular, incluso después de ajustar dicho riesgo por la edad y la comorbilidad, no ocurriendo lo mismo en el caso de la indicación por razones médicas (tablas IX y X, páginas 131 y 132).

Figura 18: Supervivencia estimada de los pacientes según el motivo de elección

de la DP:



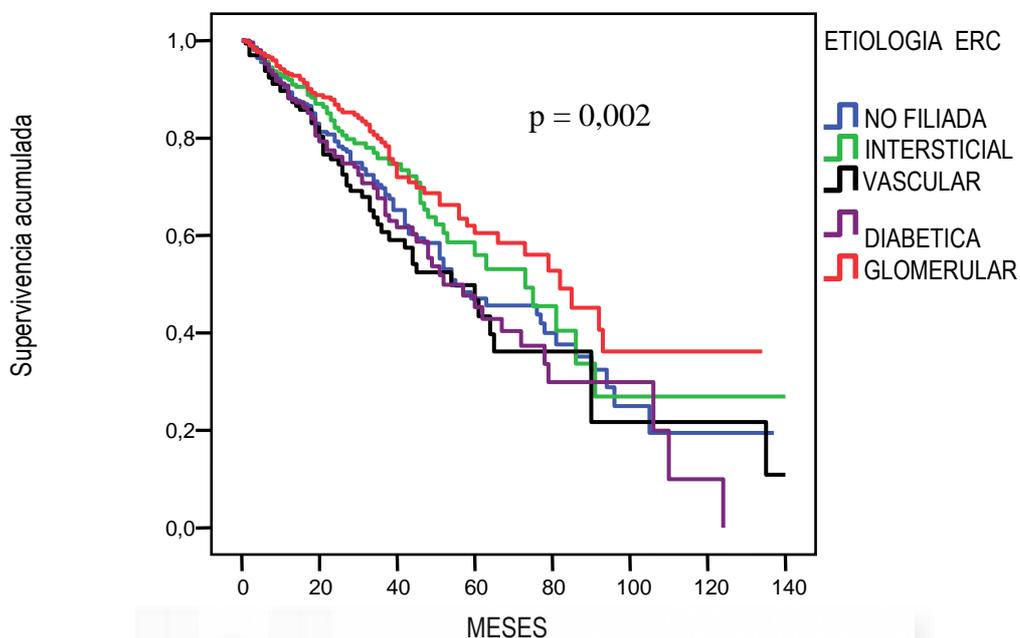
	ELECCIÓN		ACCESO VASCULAR		INDICACIÓN MÉDICA	
	Chi ²	Sig.	Chi ²	Sig.	Chi ²	Sig.
ELECCIÓN (n=1018)			64,45	0,00	64,29	0,00
ACCESO VASCULAR (n=274)	64,45	0,00			0,17	>0.99
INDICACIÓN MÉDICA (n=223)	64,29	0,00	0,17	>0.99		

b.- Factores clínicos:

b.1.- Etiología de la insuficiencia renal:

El análisis univariante revela diferencias significativas en cuanto a supervivencia en función de la etiología de la ERC, en virtud de la mejor supervivencia que demuestran los pacientes con patologías glomerulares (p = 0,002) (figura 19).

Figura 19: Supervivencia estimada de los pacientes según la etiología de la nefropatía:



ETIOLOGIA ERC	NO FILIADA		INTERSTICIAL		VASCULAR		N. DIABETICA	
	Chi2	p	Chi2	p	Chi2	p	Chi2	p
NO FILIADA			1,973	>0,99	0,920	>0,99	0,438	>0,99
INTERSTICIAL	1,973	0,64			4,215	0,16	3,752	0,212
VASCULAR	0,920	>0,99	4,215	0,16			0,065	>0,99
N. DIABETICA	0,438	>0,99	3,752	0,212	0,065	>0,99		
GLOMERULAR	7,768	0,02	1,377	0,964	10,957	0,004	10,894	0,004

Sin embargo, estas diferencias no se confirman tras ajustar el riesgo por el resto de variables significativas en el análisis multivariante (tablas IX y X, páginas 131 y 132), sugiriendo que es la menor edad y comorbilidad de los pacientes diagnosticados de nefropatía glomerular las que están condicionando su menor mortalidad, Dicha hipótesis también quedaría reforzada por el hecho de que son los pacientes con nefropatía de causa vascular y aquellos con nefropatía diabética los que muestran la peor supervivencia, ya que ambas nefropatías son características de pacientes con mayor patología concomitante.

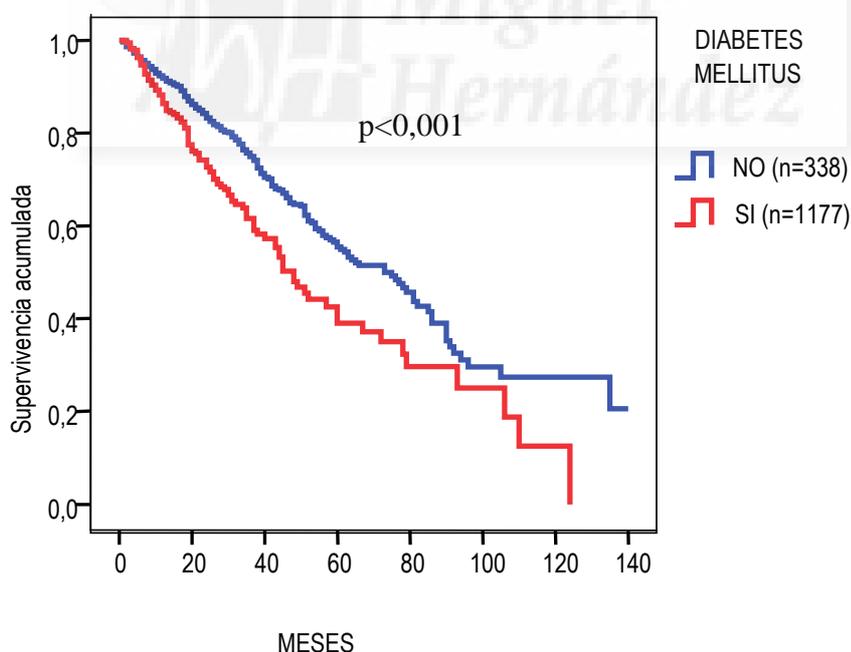
b.2.- Comorbilidad:

Para el análisis del papel de la comorbilidad en la supervivencia se ha tenido en cuenta tanto el papel de cada patología por separado como el de la comorbilidad global a través de la elaboración de un índice de comorbilidad al que hemos denominado ICD-M (ver métodos). Las patologías valoradas han sido las siguientes:

b.2.1-Diabetes mellitus:

La presencia de DM se asocia de forma muy significativa a una menor supervivencia en nuestra serie con diferencias muy significativas en el análisis univariante ($p < 0,001$) (figura 20).

Figura 20: Supervivencia estimada de los pacientes según la presencia de diabetes mellitus.

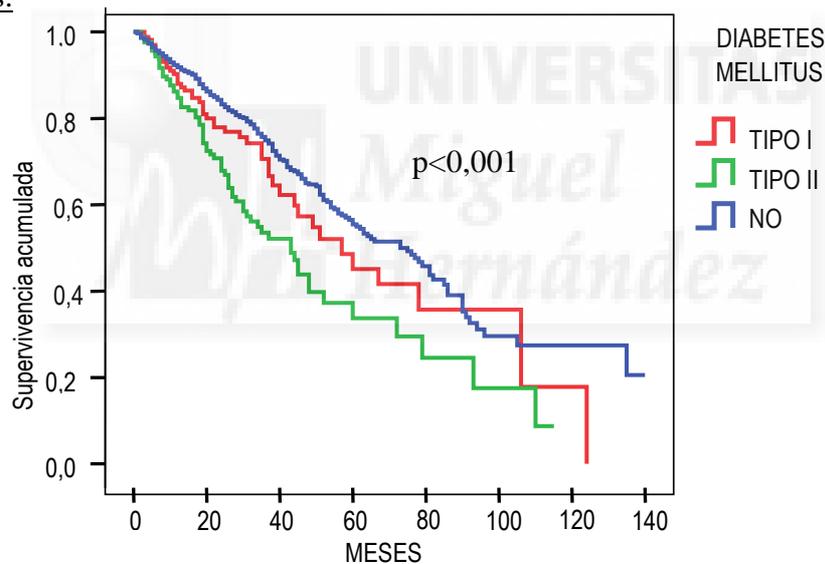


Si analizamos por separado a los pacientes en función de que se trate de pacientes diagnosticados de DM tipo I o tipo II, observamos que ambos tienen una menor supervivencia en relación a los pacientes que no presentan DM (figura 21); Si

bien las diferencias entre los diabéticos tipo I y los no diabéticos no demuestran diferencias estadísticamente significativas en el estudio univariante ($p = 0,099$), el estudio multivariante de comorbilidad sí mostrará una asociación negativa de la DM tipo I con la supervivencia de los pacientes ($p < 0,001$; hazard ratio –HR- 2,03 respecto a no diabéticos; IC 95%: 1,46 – 2,83)(tabla VII, página 104). La DM tipo II, que ya aparecía asociada a una menor supervivencia en el estudio univariante ($p < 0,001$), mantiene dicha asociación en el estudio multivariante de comorbilidad ($p = 0,02$; HR 1,39; IC 95%: 1,05 - 1,84)(tabla VII, página 104).

Figura 21: Supervivencia estimada de los pacientes según el tipo de diabetes

mellitus.



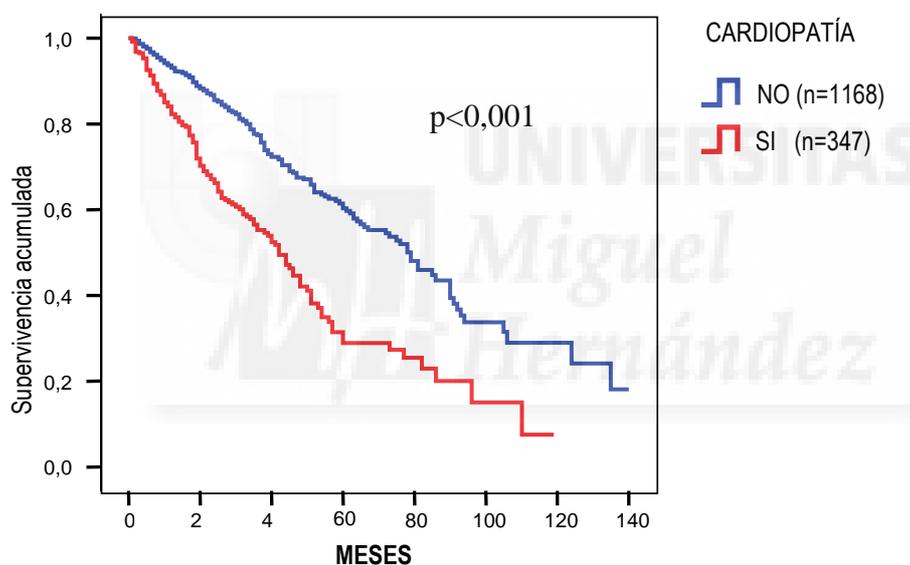
DIABETES MELLITUS	TIPO I		TIPO II	
	Chi ²	p	Chi ²	p
TIPO I (n=173)			4,733	0,06
TIPO II (n=165)	4,73	0,06		
NO (n=1177)	2,72	0,19	24,47	0,00

b.2.2-Patología Cardiovascular:

b.2.2.a) Cardiopatía:

Al inicio de tratamiento 347 pacientes (22,90%) presentaban algún tipo de cardiopatía, con importante impacto en la supervivencia ($p < 0,001$; figura 22). Dicha influencia en la supervivencia se mantiene en el análisis multivariante de comorbilidad (HR 1,285; IC 95%: 1,02-1,60; $p = 0,028$) (Tabla VII, página 104).

Figura 22: Supervivencia estimada de los pacientes según presencia de cardiopatía al inicio de DP:

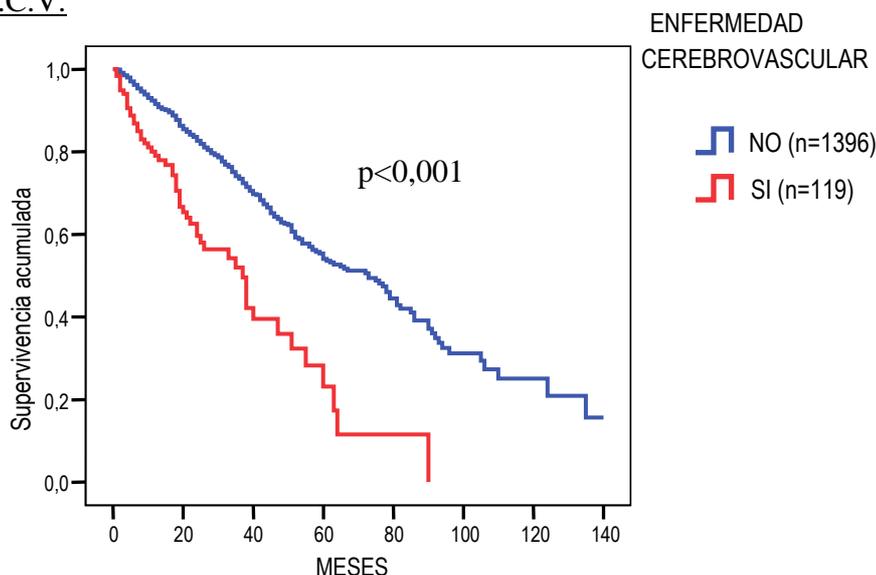


b.2.2.b) Enfermedad cerebrovascular (ECV):

Un total de 119 pacientes (7,85% del total) presentaba historia de ECV al inicio de tratamiento mediante DP. En la figura 23 podemos observar como dicho antecedente se asocia a una inferior supervivencia en el análisis univariante ($p < 0,001$; figura 23) que se confirma independiente del resto de comorbilidades en el estudio multivariante (HR 1,55; IC 95%: 1,14 - 2,11; $p = 0,004$) (Tabla VII, página 104).

Figura 23: Supervivencia estimada de los pacientes según antecedentes de

E.C.V.

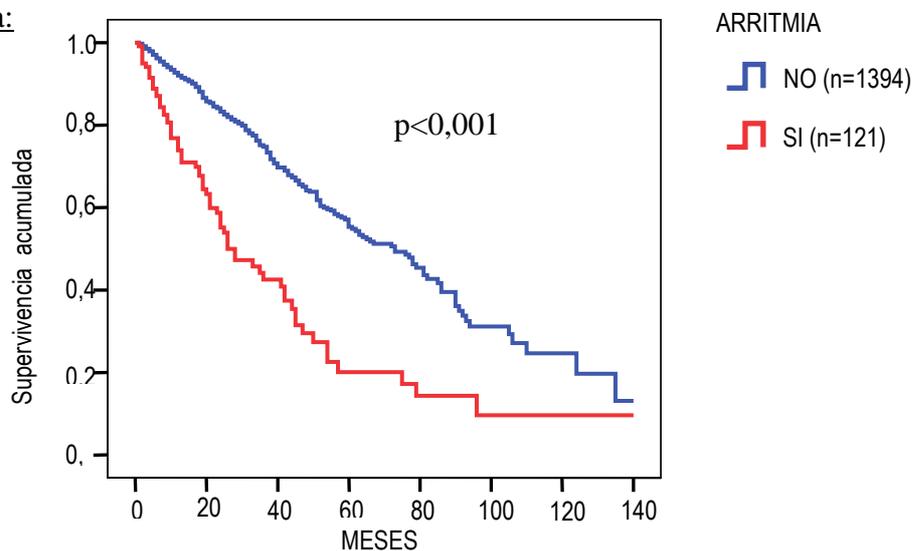


b.2.2.c) Arritmia:

Ciento veintin pacientes (7,98% del total) presentaban arritmias clínicamente relevantes en el momento de su inclusión en programa de DP, demostrándose una importante asociación de este antecedente con la supervivencia en el estudio univariante ($p < 0,001$; figura 24) que se confirma en el análisis multivariante (HR 1,41; IC 95%: 1,06 -1,87; $p = 0,016$) (tabla VII, página 104).

Figura 24: Supervivencia estimada de los pacientes según antecedentes de

arritmia:

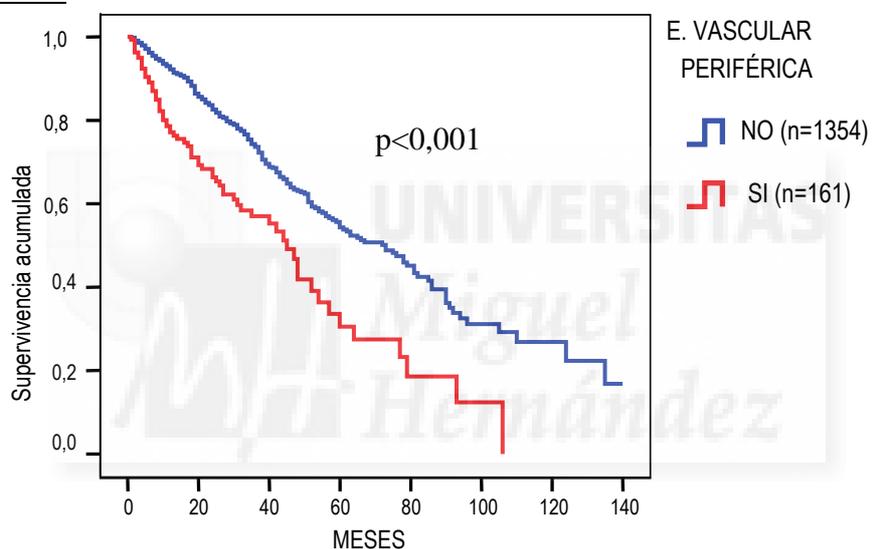


b.2.2.d) Enfermedad vascular periférica (EVP):

Las diferencias en cuanto a supervivencia de los 161 pacientes con EVP (10,62% del total) y el resto, se pueden observar en la figura 25 ($p < 0,001$). El estudio multivariante confirma la independencia de dicha asociación con el resto de la comorbilidad presente al inicio de tratamiento (HR 1,45; IC 95%: 1,09-1,92; $p = 0,009$)(tabla VII, página 104).

Figura 25: Supervivencia estimada de los pacientes según presencia de E.V.P al

inicio de DP:

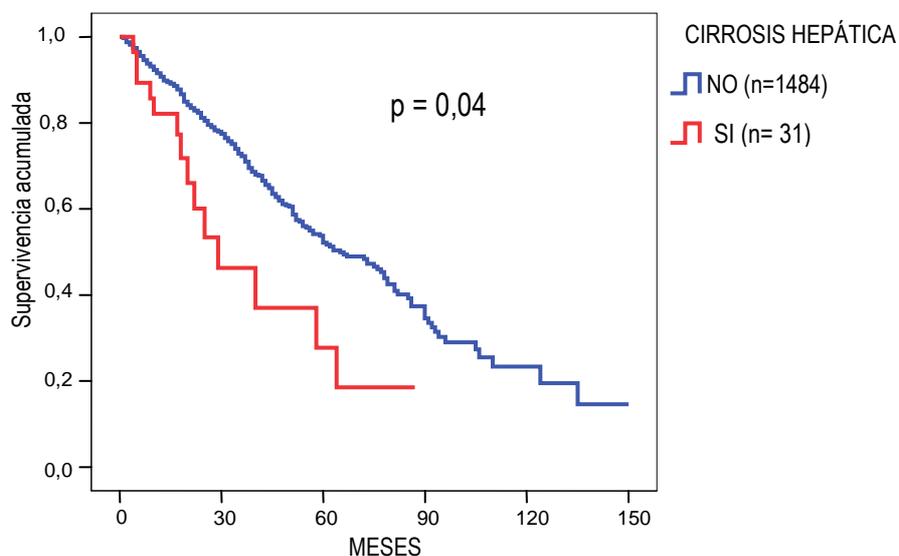


b.2.3- Cirrosis hepática:

Del total de pacientes, 31 (2,04%) presentaban un diagnóstico de cirrosis hepática, demostrando una supervivencia claramente inferior respecto al resto tanto en el análisis univariante ($p = 0,04$; figura 26), como el multivariante (HR 1,99, IC 95%: 1,16 - 3,45; $p = 0,012$)(tabla VII, página 104).

Figura 26: Supervivencia estimada de los pacientes según presencia de cirrosis

hepática:

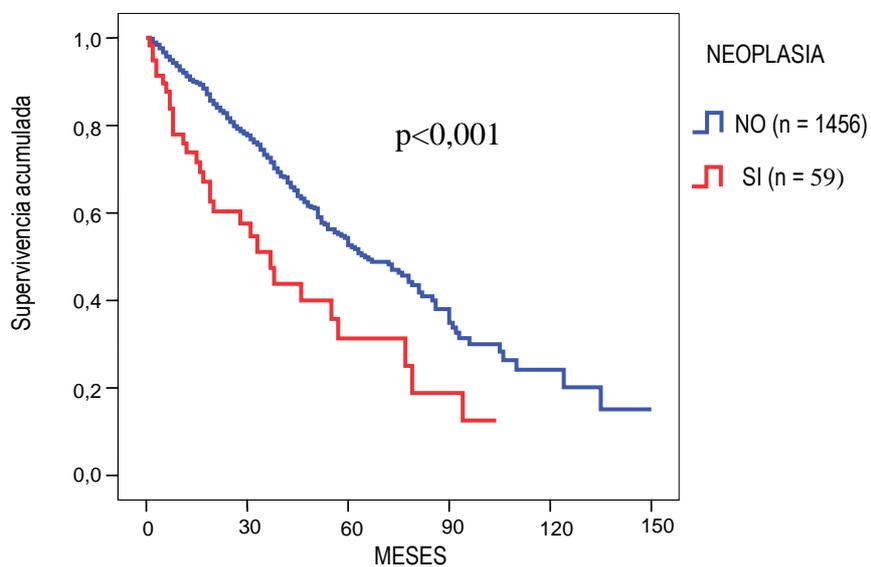


b.2.4- Neoplasia:

La menor supervivencia de los 59 pacientes que inician DP con antecedentes de neoplasia (3,89% del total) en el análisis univariante está reflejada en la figura 27 ($p < 0,001$). Esta asociación se mantiene en el análisis multivariante (HR 1,64, IC 95%: 1,13 - 2,38; $p = 0,009$) (tabla VII, página 104).

Figura 27: Supervivencia estimada de los pacientes según antecedentes de

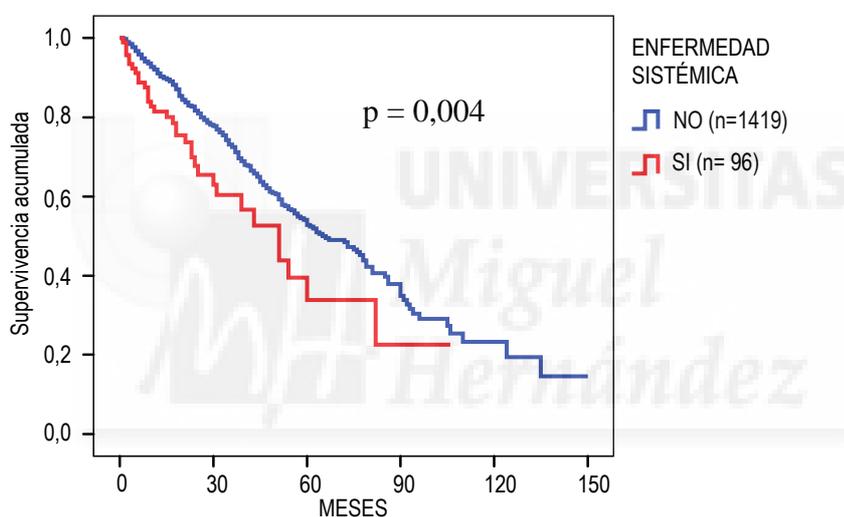
neoplasia al inicio:



b.2.5- Enfermedad sistémica:

También la presencia de enfermedad sistémica se asocia a una menor supervivencia. Así, la supervivencia de los 96 pacientes diagnosticados de una enfermedad sistémica (6,33% del total) presentan una supervivencia inferior al resto en el análisis univariante ($p = 0,004$; figura 28), que se confirma en el multivariante (HR 3,089, IC 95%: 2,14 - 4,45; $p < 0,001$) (tabla VII, página 104).

Figura 28: Supervivencia estimada de los pacientes según presencia de enfermedad sistémica:

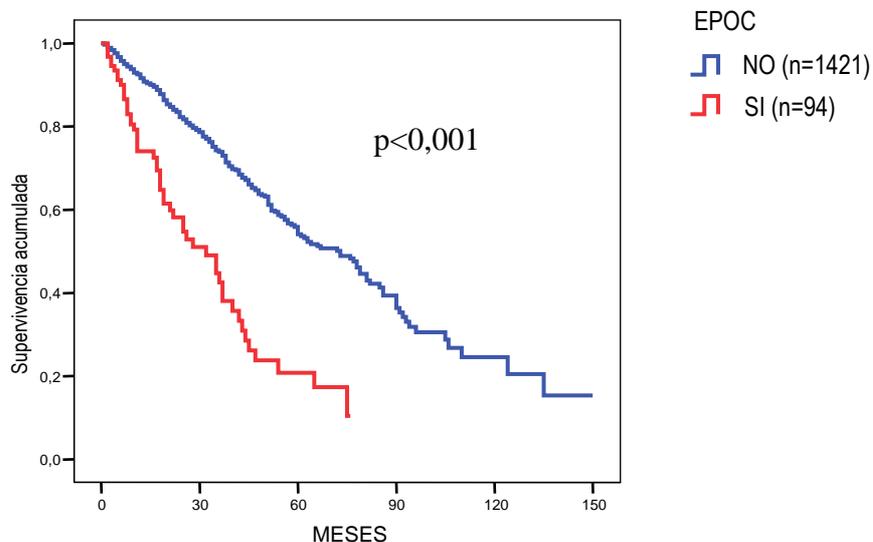


b.2.6- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC):

Estar diagnosticado de una EPOC (94 pacientes, un 6,20% del total) se asocia a una menor supervivencia tanto en el estudio univariante ($p < 0,001$; figura 29), como en el multivariante (HR 1,734, IC 95%: 1,27 - 2,37; $p = 0,001$) (tabla VII, página 104).

Figura 29: Supervivencia estimada de los pacientes según diagnóstico de

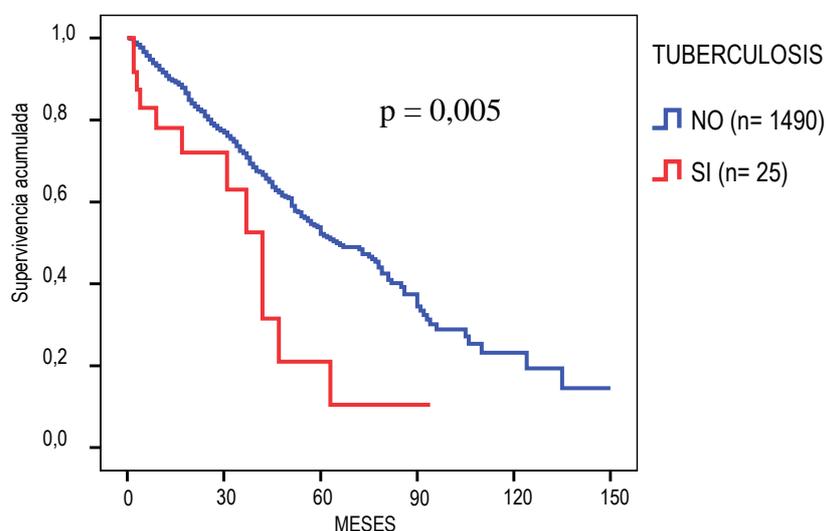
E.P.O.C:



b.2.7- Tuberculosis:

Si bien los 25 pacientes con antecedentes de tuberculosis (1,65% del total) presentan una supervivencia inferior en el análisis univariante ($p = 0,005$, figura 30), el análisis multivariante revela que dicha diferencia se encuentra por debajo de la significación estadística (HR 1,71, IC 95%: 0,952 - 3,092; $p = 0,072$) (tabla VII, página 104), sugiriendo que dicho impacto recae en su asociación con otras comorbilidades y/o la edad.

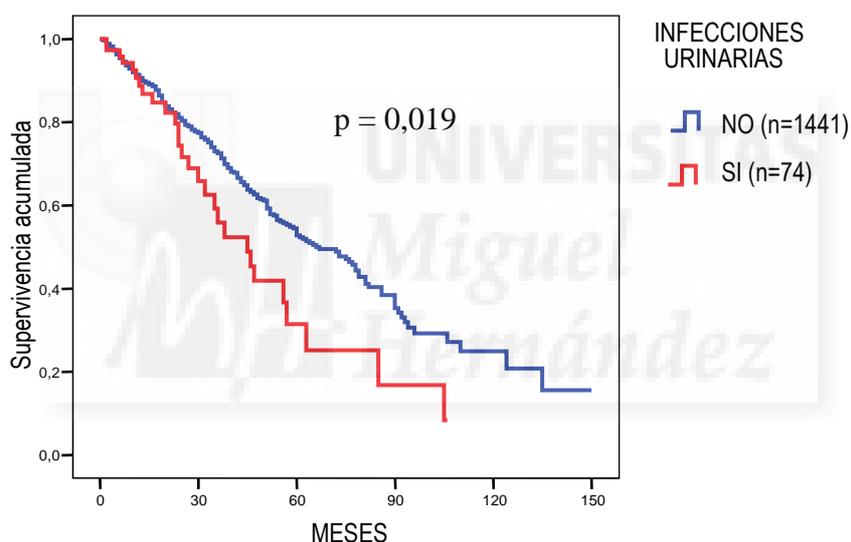
Figura 30: Supervivencia estimada de los pacientes según antecedentes de tuberculosis:



b.2.8- Infecciones urinarias de repetición:

El antecedente de infecciones urinarias (presente en 74 pacientes, un 4,88% del total) aparece asociado a un peor pronóstico en el análisis univariante ($p = 0,019$; figura 31). Sin embargo, dicha diferencia en la supervivencia no se confirma en el análisis multivariante efectuado (HR 1,107, IC 95%: 0,74 - 1,64; $p = 0,614$)(tabla VII, página 104).

Figura 31: Supervivencia estimada de los pacientes según antecedentes de infecciones urinarias de repetición:

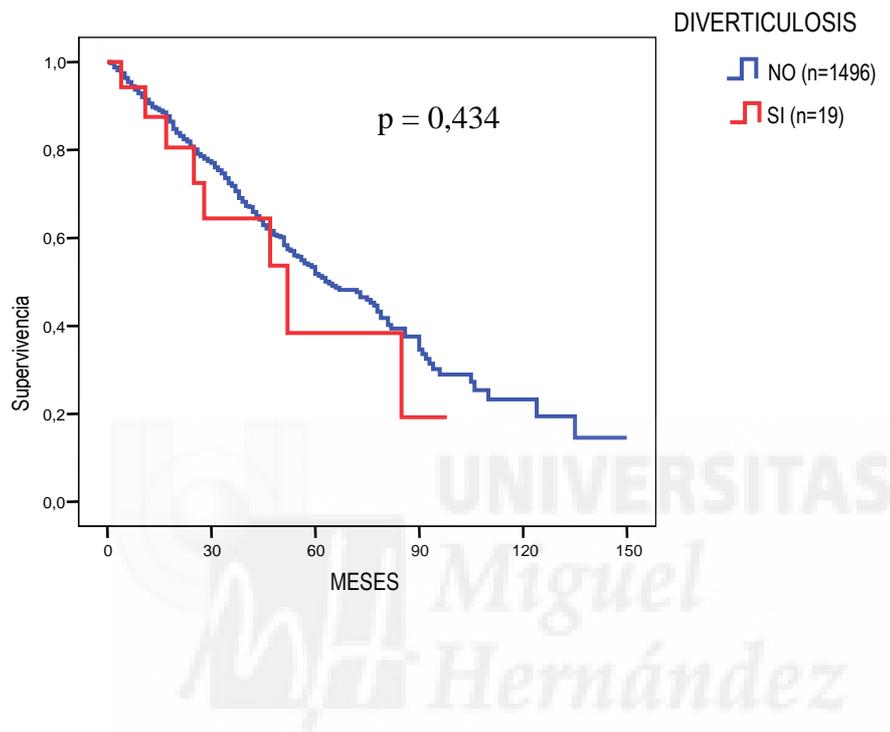


b.2.9- Diverticulosis:

La presencia de antecedentes de diverticulosis no se asocia a un peor pronóstico en nuestra serie ($p = 0,434$; figura 32). Sin embargo, para la interpretación de esta falta de asociación con la supervivencia hemos de tener en cuenta la ausencia de un protocolo de despistaje que ha condicionado que tan sólo 19 pacientes del total de 1515 pacientes

(1,25%), presentaran diagnóstico de diverticulosis al inicio de DP. Esta prevalencia, muy inferior a la esperada (173, 174), limita la relevancia de este hallazgo negativo.

Figura 32: Supervivencia estimada de los pacientes según diagnóstico de diverticulosis al inicio de DP:



b.2.10- Comorbilidad global: ICD-M:

Para el análisis del efecto global de la comorbilidad en la supervivencia se ha elaborado un índice de comorbilidad al que se ha denominado ICD-M, de acuerdo a los criterios expuestos con anterioridad (ver métodos). Siguiendo dicha metodología, y de acuerdo con los resultados de análisis multivariante expuesto en la tabla VII (ver a continuación), se han incluido en el índice de comorbilidad ICD-M las siguientes patologías: 1-DM, 2- ECV, 3- Arritmia, 4- Cardiopatía, 5- EVP, 6- Neoplasia, 7- Cirrosis hepática, 8- Enfermedad sistémica y 9- EPOC.

Tabla VII: Análisis multivariante mediante regresión de Cox realizado para la elaboración del índice de comorbilidad (ICD-M).

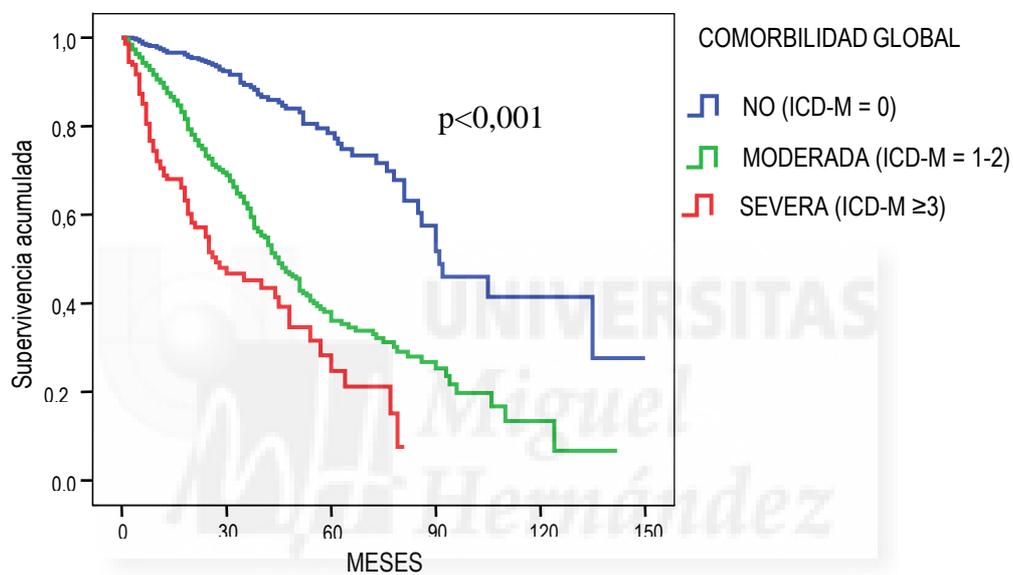
	HR	95,0% IC para HR		p
		Inferior	Superior	
EDAD	1,053	1,043	1,063	<0,001
INFECCIONES URINARIAS	1,107	0,747	1,640	0,614
ARRITMIA	1,415	1,068	1,875	0,016
TUBERCULOSIS	1,716	0,952	3,092	0,072
E. CEREBROVASCULAR	1,559	1,149	2,115	0,004
NEOPLASIA	1,646	1,135	2,386	0,009
CIRROSIS HEPÁTICA	1,994	1,161	3,425	0,012
E. SISTÉMICA	3,089	2,144	4,450	0,000
EPOC	1,734	1,270	2,370	0,001
CARDIOPATÍA	1,285	1,027	1,606	0,028
E. VASCULAR PERIFÉRICA	1,452	1,097	1,921	0,009
DIABETES MELLITUS				<0,001
-DM Tipo I	2,039	1,466	2,835	<0,001
-DM Tipo II	1,392	1,052	1,840	0,020

Si analizamos la asociación del ICD-M con la supervivencia como variable continua mediante regresión de Cox univariante, observamos un incremento del riesgo de mortalidad del 68% por cada aumento de una unidad en el índice de comorbilidad (HR 1,684; IC95%: 1,559 - 1,820; p < 0,001). Para su análisis como variable categórica se ha seguido el esquema propuesto por Davies que considera tres grupos diferentes en función de su comorbilidad (111). De acuerdo a dicho criterio, en nuestra serie 721 pacientes no presentaban ninguna comorbilidad (ICD-M = 0) (47,6% del total); 647 pacientes presentaban una comorbilidad moderada (ICD-M = 1-2) (42,7%) y 147 pacientes presentaban una comorbilidad severa (ICD-M \geq 3) (correspondientes al 9,7%

del total). La figura 33 muestra la supervivencia de los tres grupos de pacientes, con diferencias claramente significativas de todos ellos entre sí ($p < 0,001$). El análisis multivariante confirma asimismo la fuerte asociación del índice de comorbilidad propuesto con la supervivencia (tablas IX y X, páginas 131 y 132).

Figura 33: Supervivencia estimada de los pacientes según la comorbilidad global

al inicio de DP:



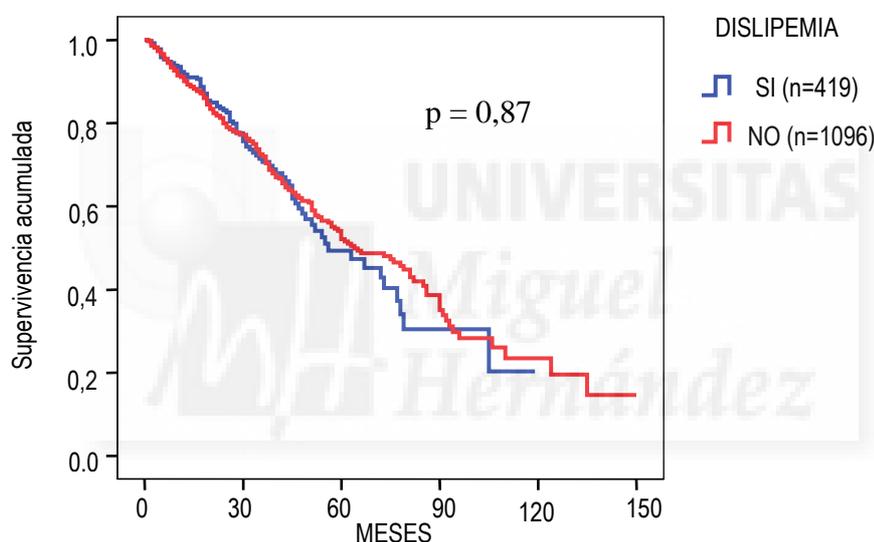
COMORBILIDAD (IDM)	NO (0)		MODERADA (1-2)		SEVERA (≥ 3)	
	Chi2	Sig.	Chi2	Sig.	Chi2	Sig.
NO (n=721)			110,94	0,000	184,90	0,000
MODERADA (n=647)	110,94	0,000			19,04	0,000
SEVERA (n=147)	184,90	0,000	19,04	0,000		

b.3.-Factores de riesgo cardiovascular:

b.3.1- Dislipemia:

Cuatrocientos diecinueve pacientes estaban diagnosticados de dislipemia al inicio de tratamiento mediante DP (27,65% del total), no encontrando diferencias significativas en cuanto a supervivencia se refiere entre estos pacientes y el resto ($p = 0,87$; figura 34).

Figura 34: Supervivencia estimada de los pacientes según diagnóstico de dislipemia:

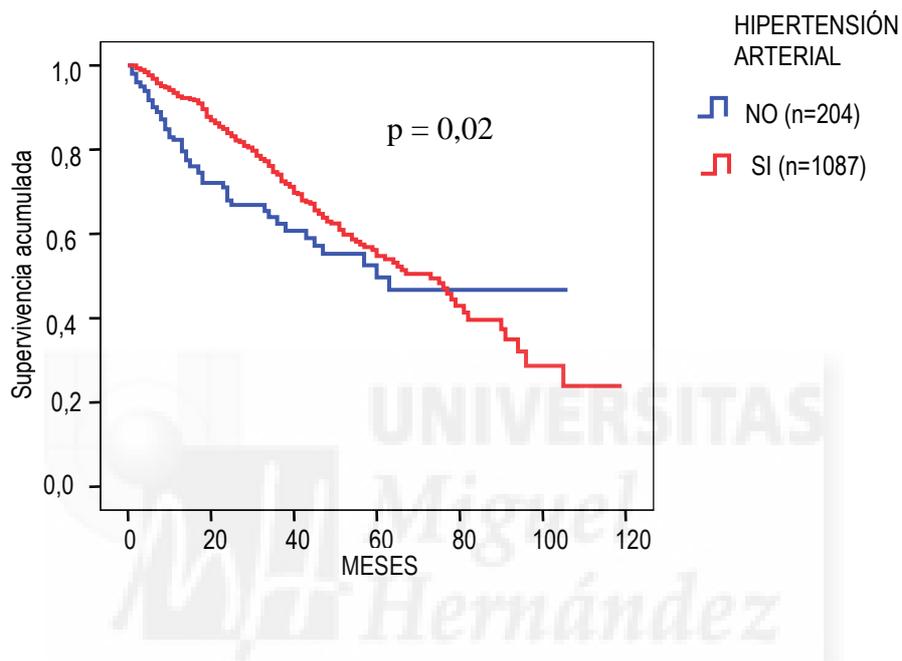


b.3.2- Hipertensión arterial (HTA):

La potencial asociación de los antecedentes de HTA con la supervivencia se ha analizado por separado y únicamente mediante análisis univariante al no disponer de datos recogidos en la totalidad de los pacientes. Así, se dispone de dicha información en 1291 pacientes (85,21% del total), 1087 de los cuales presentaban antecedentes de HTA (84,19% de los pacientes con datos sobre HTA). En la figura 35 aparece la

supervivencia según Kaplan-Meier de los pacientes en función de los antecedentes de HTA al inicio de tratamiento. En ella, se observa paradójicamente una mayor supervivencia en aquellos pacientes que sí presentan antecedentes de HTA ($p = 0,02$).

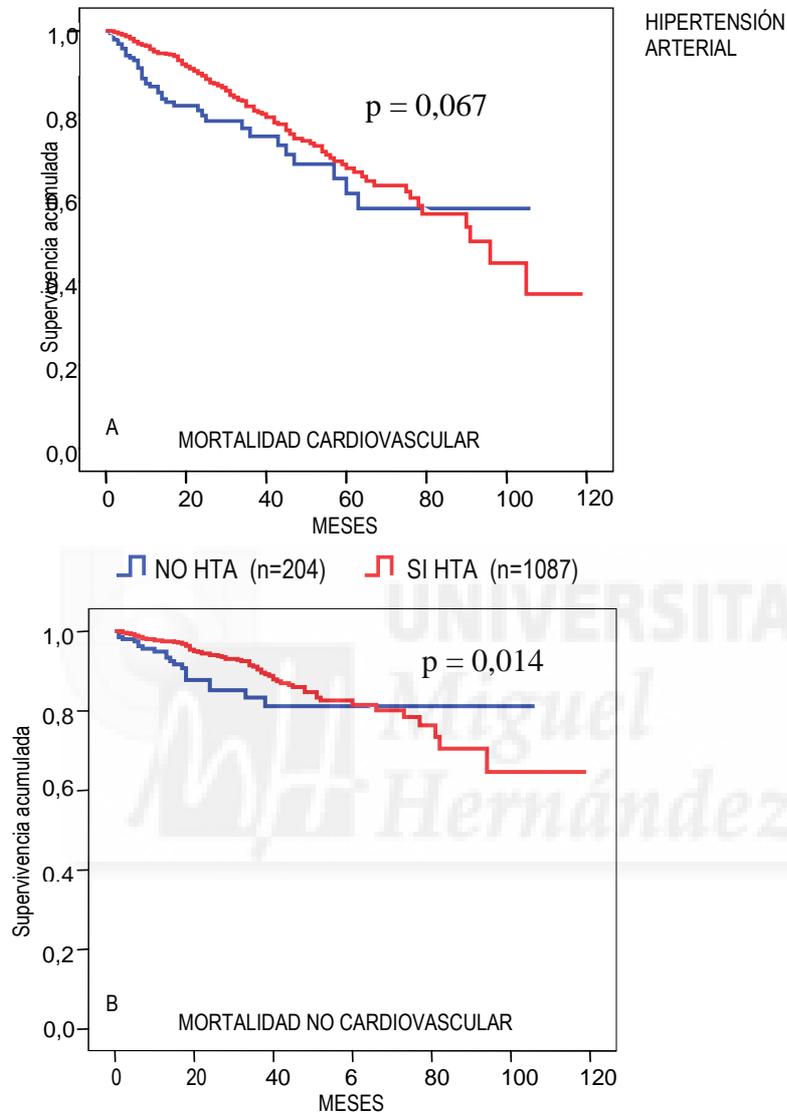
Figura 35: Supervivencia estimada de los pacientes según diagnóstico de HTA al inicio de DP:



Sin embargo, si analizamos por separado la mortalidad de causa cardiovascular, observamos como ese incremento de la mortalidad objetivado en los pacientes sin HTA aparece sobre todo a expensas de causas no cardiovasculares ($p = 0,014$), perdiendo la significación las diferencias en cuanto a mortalidad de causa cardiovascular ($p = 0,067$) (figura 36).

Figura 36: Supervivencia estimada de los pacientes en función del diagnóstico de

HTA al inicio de DP según causa de mortalidad:

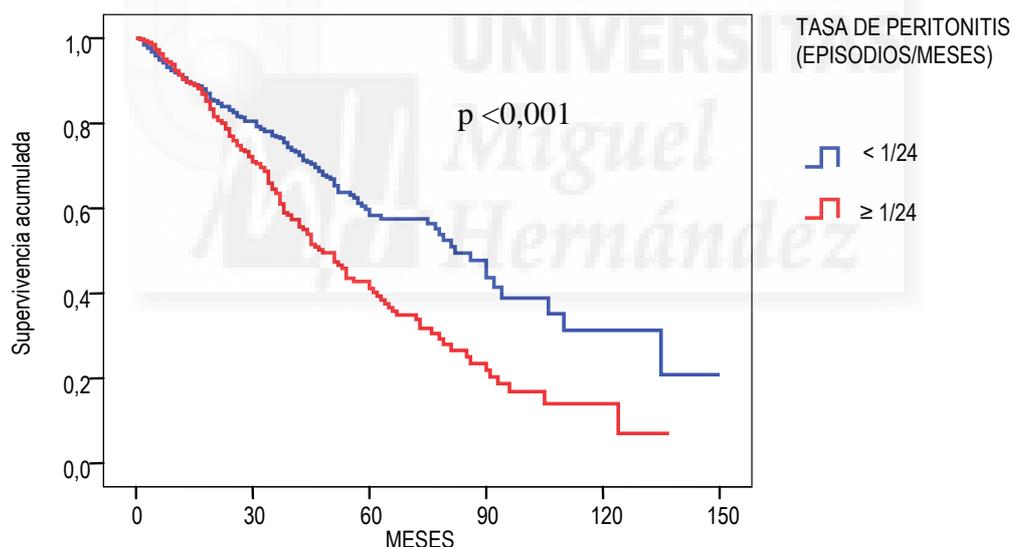


b.4.- Peritonitis.

La tasa de incidencia de peritonitis (episodios de peritonitis/meses de permanencia) aparece asociada a la supervivencia de los pacientes de forma muy significativa tanto en el estudio univariante como en el multivariante. La figura 37 muestra como la supervivencia de los pacientes con una tasa de peritonitis superior a la media de 1 episodio cada 24 meses es claramente inferior a la de aquellos pacientes con menor tasa de peritonitis, con diferencias muy significativas desde el punto de vista estadístico ($p < 0,001$).

Figura 37: Supervivencia estimada de los pacientes según tasa de peritonitis

durante la permanencia en DP:

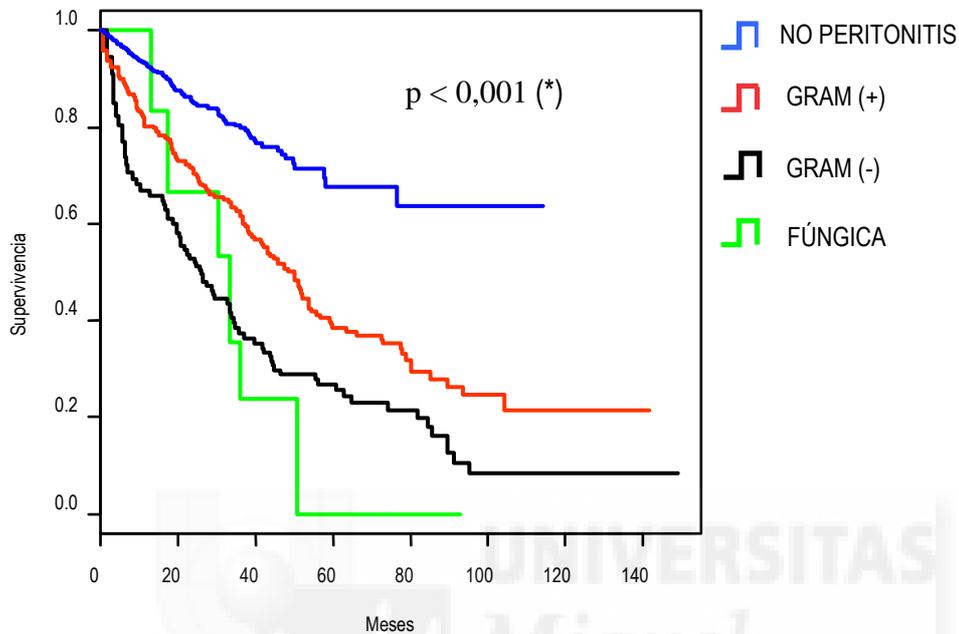


Para el análisis univariante del impacto en la supervivencia de cada episodio de peritonitis se ha efectuado un análisis de regresión de Cox para variables cambiantes en el tiempo que estima el potencial incremento del riesgo de mortalidad en el momento en que se produce dicho episodio (ver métodos). Así, en nuestra serie se observa un riesgo

de muerte creciente asociado a cada episodio de peritonitis que presenta cada paciente: el primer episodio de peritonitis se asoció a un HR igual a 2,08 (IC 95%: 1,59 - 2,72; $p < 0,001$), el segundo a un HR igual a 2,72 (IC 95%: 1,92-3,85; $p < 0,001$), el tercero a un HR igual a 3,18 (IC 95%: 2,07 - 4,88: $p = 0,000$), el cuarto a un HR igual a 4,76 (IC 95%: 2,94 - 7,62: $p < 0,001$) y el quinto o siguientes a un HR igual a 7,87 (IC 95%: 5,16 -12; $p < 0,001$).

Para el análisis del impacto del tipo de germen responsable de la peritonitis en la supervivencia ulterior del paciente se han excluido aquellas peritonitis con cultivo negativo y las secundarias a micobacterias (por constituir únicamente 7 casos), habiéndose incluido los casos secundarios a flora mixta gram positiva y negativa dentro del grupo de gram negativos y considerándose como fúngicas aquellas de flora mixta que incluyeran un hongo (73). Así, cada episodio de peritonitis por gérmenes gram positivos se asoció a un incremento de la mortalidad (HR igual 2,23; IC 95%: 1,72 - 2,90; $p < 0,001$), que fue mayor en el caso de que se tratara de una peritonitis por gram negativos (HR igual a 3,56; IC 95%: 2,62-4,83; $p < 0,001$). El peor pronóstico se asoció a las peritonitis fúngicas, con un HR igual a 14,29 (IC 95%: 7,97-25,65, $p < 0,001$). No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad entre los episodios secundarios a *Estafilococo Aureus* y el resto de gérmenes gram positivos. La representación del diferente riesgo de mortalidad asociado a cada episodio de peritonitis en función de sus características microbiológicas se muestra en la figura 38. Posteriormente veremos como esta asociación negativa de cada episodio de peritonitis con la supervivencia y el diferente impacto de los episodios en función del germen causal se confirmarán en el análisis multivariante tras ajustar el riesgo con las diferentes variables con impacto en la supervivencia (tablas IX y X, páginas 131 y 132).

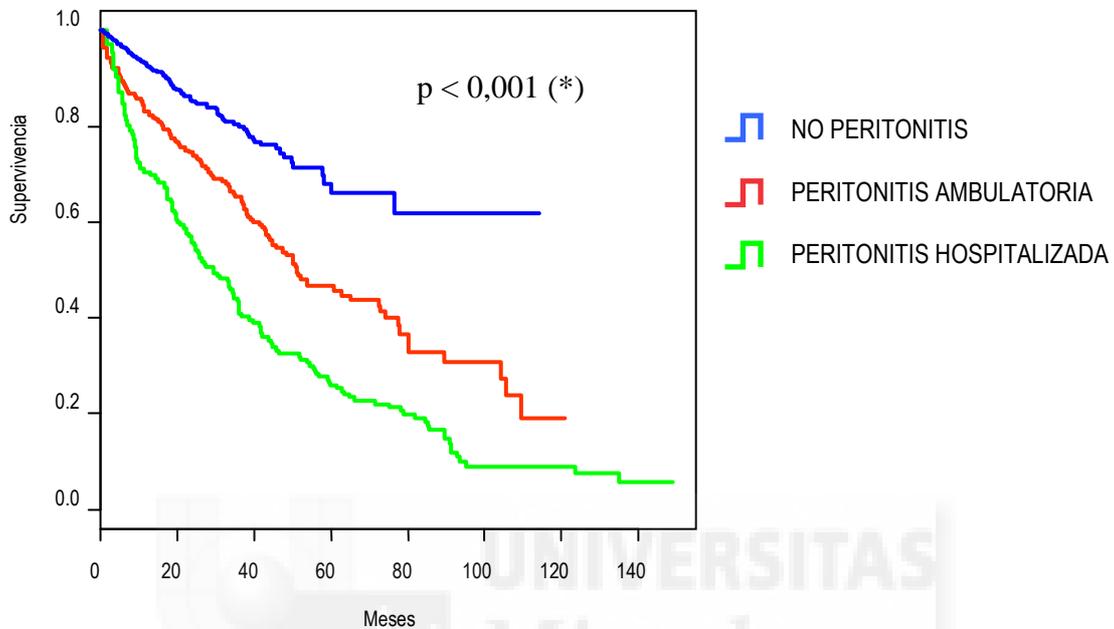
Figura 38: Supervivencia estimada de los pacientes después de cada episodio de peritonitis en función de sus características microbiológicas. Análisis para variables cambiantes en el tiempo:



(*) Diferencia de todas las categorías respecto a NO PERITONITIS

Por otro lado, si atendemos a las necesidades de hospitalización, independientemente del germen causal, observamos que el hecho de que una peritonitis fuera tratada de forma ambulatoria no la libró de ejercer un efecto negativo sobre la supervivencia, ya que estos episodios se asociaron a un riesgo de mortalidad que doblaba a la ausencia de peritonitis (HR 1,99; IC: 1,53 - 2,60; $p < 0,001$). En cualquier caso, si el episodio de peritonitis requirió ingreso, el riesgo de mortalidad se elevó aún más (HR 3,62; IC 95%: 2,78 - 4,72; $p < 0,001$). La representación de dicho incremento del riesgo asociado a la hospitalización por peritonitis aparece reflejada en la figura 39.

Figura 39: Supervivencia estimada de los pacientes después de cada episodio de peritonitis en función de la necesidad de hospitalización durante el mismo. Análisis para variables cambiantes en el tiempo:



(*) Diferencia de todas las categorías respecto a NO PERITONITIS

c.- Factores técnicos:

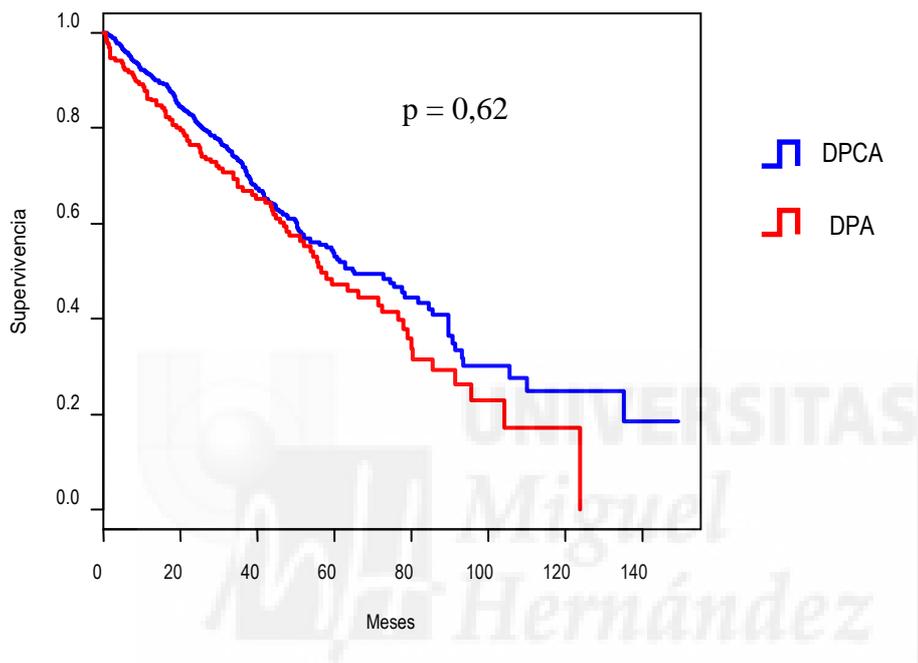
c.1.- DPA versus DPCA:

En nuestra serie no hemos podido objetivar ninguna diferencia significativa en cuanto a supervivencia en función de que la técnica de DP realizada fuera DPCA o DPA. En la figura 40 podemos observar como se objetiva cierta tendencia a una inferior supervivencia de los pacientes en DPA que, en cualquier caso, no alcanza la significación estadística (HR 1,21; IC 95%: 0,95 - 1,54; $p = 0,11$). Tampoco se observan diferencias si analizamos la supervivencia de los pacientes según intención de tratar, es decir, considerando exclusivamente el primer tratamiento recibido (126 pacientes que inician tratamiento en DPA versus 1389 pacientes en DPCA) ($p = 0,62$). El análisis

multivariante confirmará la ausencia de asociación entre el modo de DP y la supervivencia de los pacientes (tablas IX y X, páginas 131 y 132).

Figura 40: Supervivencia estimada de los pacientes según uso de DPCA o DPA.

Análisis para variables cambiantes en el tiempo:

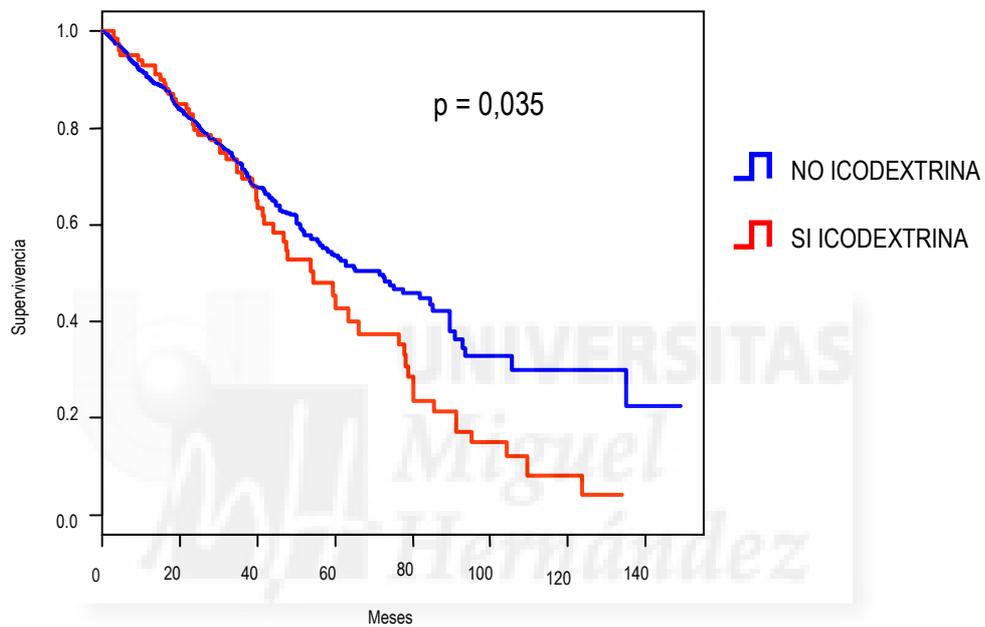


c-2.- Prescripción de Icodextrina:

En nuestra serie encontramos una asociación negativa del uso de icodextrina con la supervivencia, de tal forma que la utilización de este tipo de solución se asocia a una mayor mortalidad en el análisis univariante (HR 1,36; IC 95%: 1,02 - 1,82; p = 0,035). Sin embargo, si observamos la figura 41, podemos comprobar como la inferior supervivencia objetivada en los pacientes en tratamiento con soluciones de icodextrina sólo aparece a partir de los 40 meses de permanencia. Además, dichas diferencias no se

confirmarán posteriormente en el estudio multivariante, sugiriendo que recaen en probables sesgos de selección de los pacientes a los que se prescribe dicha solución (tablas IX y X, páginas 131 y 132).

Figura 41: Supervivencia estimada según uso de icodextrina. Análisis para variables cambiantes en el tiempo:



d.- Adecuación, nutrición y cinética peritoneal:

La asociación de las variables de adecuación (FRR y dosis de diálisis) y la estimación de la situación nutricional (PCRn) con la supervivencia se ha estudiado en la muestra de 1180 pacientes (77,9% del total) de los que se dispone al menos una determinación en el seguimiento. Las características de dicha muestra y sus diferencias con el grupo de 335 pacientes restantes de los cuales se carece de estudio de adecuación aparecen reflejadas en la tabla VIII. En ella podemos observar como no existen diferencias significativas en las variables de mayor interés para el estudio de la supervivencia (edad, comorbilidad y tasa de peritonitis).

Tabla VIII: Características basales de la muestra de la que se dispone al menos 1 estudio de adecuación (Chi cuadrado y Mann-Whitney para muestras independientes):

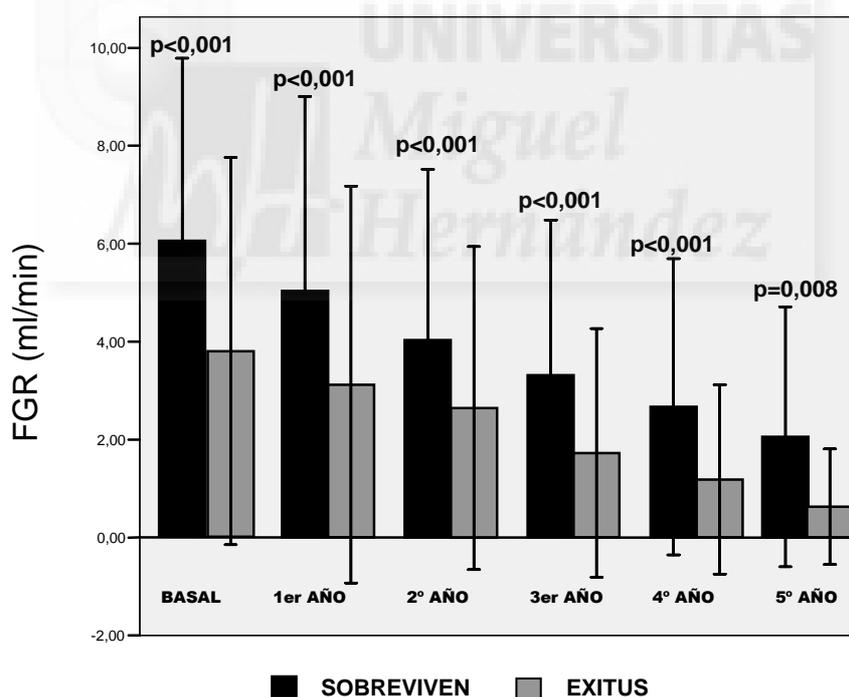
	Pacientes con adecuación (n=1180)	Pacientes sin Adecuación (n=335)	p
EDAD	52,8 ±16,4	53,5 ±16	0,57
SEXO (varón)	672 (56,9%)	172 (51,3%)	0,09
PROCEDENCIA			<0,001
- Prediálisis	920 (78%)	233 (69,6%)	
- Hemodiálisis	236 (20 %)	95 (28,4)	
- Trasplante	24 (2%)	7 (2%)	
PERIODO			0,03
- 1993-1995	163 (13,8%)	61 (18,2%)	
- 1996-2000	496 (42%)	117 (34,9%)	
- 2001-2005	521 (44,2%)	157 (46,9%)	
ETIOLOGIA IRC			0,27
- Glomerular	314 (26,6%)	90 (26,7%)	
- Intersticial	232 (19,7%)	68 (20,3%)	
- N. Diabética	197 (16,7%)	63 (18,8)	
- Vascular	146 (12,4%)	27 (8,1%)	
- No filiada	291 (24,7%)	87 (26%)	
DIABETES MELLITUS	259 (21,9%)	79 (23,6%)	0,5
COMORBILIDAD (ICD-M)	0,88 ±1	0,95±1	0,09
TASA PERITONITIS/MES	0,049±0,1	0,067±0,1	0,78

d.1.- Función renal residual:

d.1.1.- Evolución de la función renal residual en el tiempo:

Si bien la pérdida progresiva de la FRR es una constante en todos los pacientes, aquellos que fallecen durante el estudio presentan desde el inicio de la técnica de DP una menor FRR comparado con los que sobreviven al mismo, considerando como tales aquellos pacientes que al final del mismo permanecen activos en DP, han sido trasplantados, transferidos a HD, y/o trasladados a otra unidad. En las figuras 42 y 43 podemos observar este hecho, teniendo en cuenta como parámetros para la estimación de la FRR el FGR estimado y el Kt/V renal, respectivamente.

Figura 42: Evolución del FGR estimado de los pacientes en DP según su evento final (Mann- Whitney para muestras independientes):

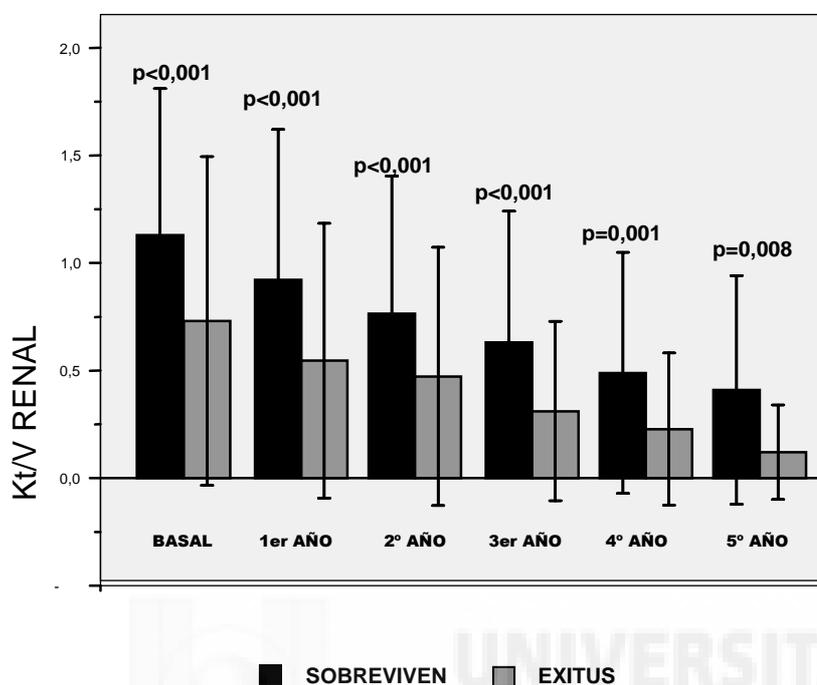


	BASAL	1er Año	2º Año	3er Año	4º Año	5º Año
SOBREVIVEN (*)	6,04±3,7 (n=478)	5,03±3,9 (n=454)	4,03±3,4 (n=462)	3,30±3,1 (n=267)	2,67±3,0 (n=120)	2,05±2,6 (n=72)
EXITUS	3,79±3,9 (n=129)	3,12±4,0 (n=173)	2,64±3,3 (n=167)	1,72±2,5 (n=107)	1,18±1,9 (n=67)	0,62±1,1 (n=39)

(*) Vivos, transferidos a hemodiálisis, trasplantados o trasladados

Figura 43: Evolución del Kt/V renal de los pacientes en DP según su evento final

(Mann-Whitney para muestras independientes):



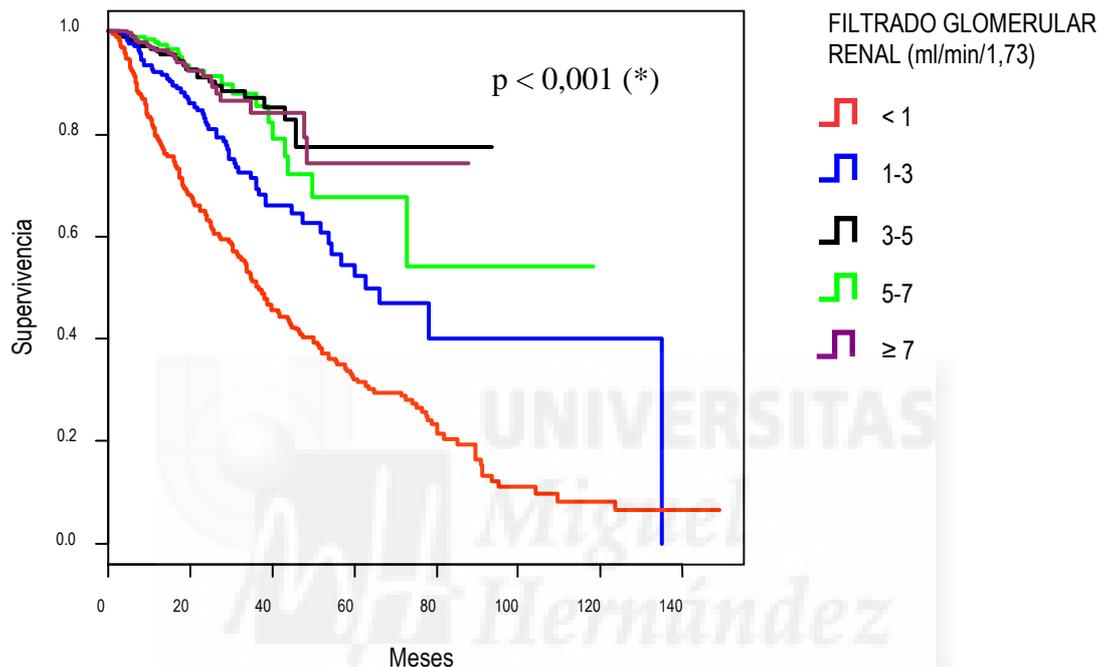
	BASAL	1er Año	2º Año	3er Año	4º Año	5º Año
SOBREVIVEN	1,13±0,6 (n=478)	0,92±0,6 (n=454)	0,76±0,6 (n=462)	0,63±0,6 (n=267)	0,48±0,5 (n=120)	0,40±0,5 (n=72)
EXITUS	0,73±0,7 (n=129)	0,54±0,6 (n=173)	0,47±0,6 (n=167)	0,31±0,4 (n=107)	0,22±0,3 (n=67)	0,12±0,2 (n=39)

d.1.2.- Supervivencia según el FGR:

La cuantía de la FRR se asocia de forma muy significativa con la supervivencia cuando el FGR cae por debajo de 3 ml/min. Así, en el análisis univariante y tomando como referencia un FGR inferior a 1 ml/min, si el FGR se encuentra entre 1 y 3 ml/min, el riesgo de éxitus se reduce en un 49% (HR igual a 0,51: IC 95%: 0,37- 0,69; p < 0,001), reduciéndose en un 78% si el FGR es superior a 3 ml/min (HR 0,22: IC 95%: 0,16 - 0,30; p < 0,001). Como se puede observar en la figura 44, no existen diferencias en cuanto a la supervivencia se refiere en los diferentes niveles de FRR

cuando el FGR es superior a 3 ml/min. Estas diferencias se confirmarán posteriormente en el modelo multivariante diseñado (tablas IX y X, páginas 131 y 132).

Figura 44: Supervivencia estimada de los pacientes según el FGR. Análisis para variables cambiantes en el tiempo:



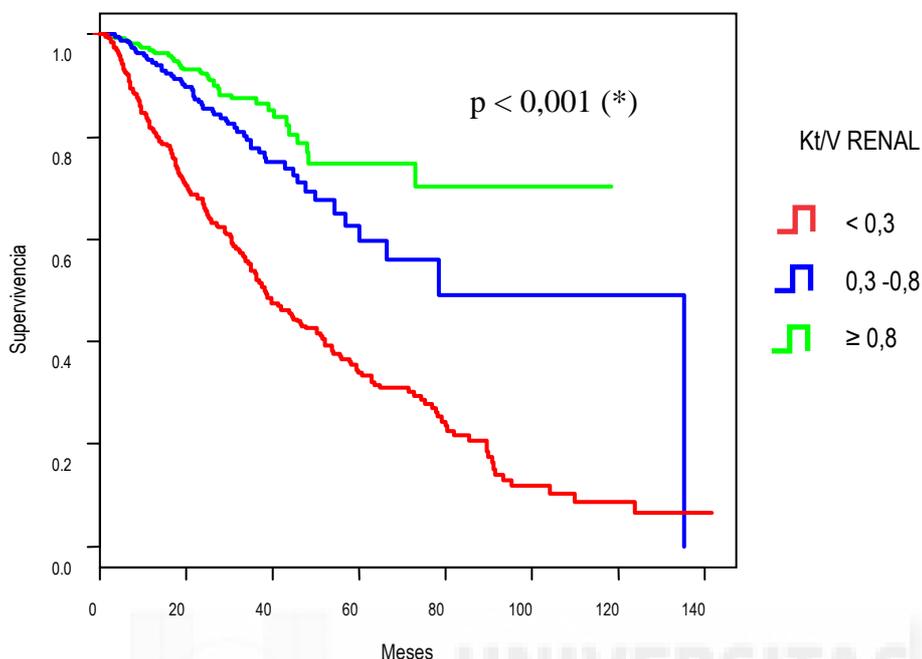
(*) Diferencias de todas las categorías respecto a FGR < 1ml/min/1,73.

d.1.3.- Supervivencia según el Kt/V renal:

De igual forma, si atendemos a la FRR medida a través del Kt/V renal y tomamos como referencia un Kt/V renal inferior a 0,3, observamos como la presencia de un Kt/V renal entre 0,3 y 0,8 se asocia a una disminución de la mortalidad del 61% (HR igual a 0,39; IC 95%: 0,29 - 0,53; $p < 0,001$), disminuyendo hasta el 78% si el Kt/V renal es superior a 0,8 (HR igual a 0,22; IC 95%: 0,16 - 0,31; $p < 0,001$) (figura 45).

Figura 45: Supervivencia estimada de los pacientes según el Kt/V renal. Análisis

para variables cambiantes en el tiempo:



(*) Diferencias de todas las categorías respecto a Kt/V renal < 0,3.

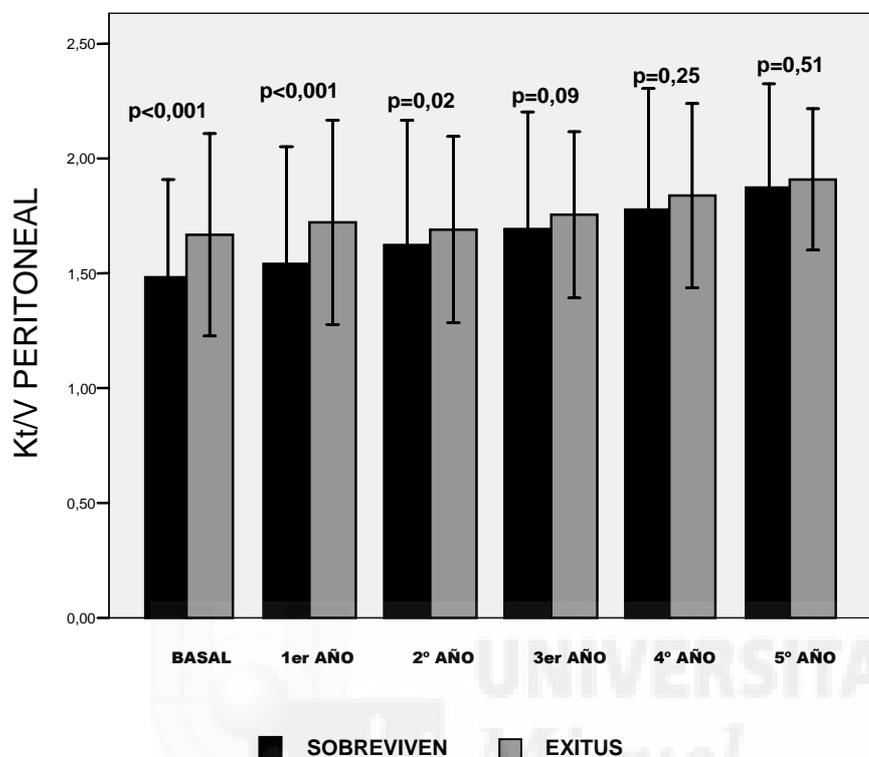
d.2.- Dosis de diálisis administrada (Kt/V peritoneal):

d.2.1.- Evolución del Kt/v peritoneal en el tiempo:

Los pacientes que fallecen reciben una mayor dosis de diálisis durante todo el seguimiento, con diferencias estadísticamente significativas desde el inicio y durante los primeros dos años (figura 46). El hecho de que las diferencias entre ambos grupos vayan desapareciendo en el seguimiento indica una mayor capacidad de los pacientes que sobreviven para compensar mediante un incremento de la dosis de diálisis la pérdida progresiva de la FRR, ya que parten de una menor prescripción de DP condicionada por una mayor FRR al inicio.

Figura 46: Evolución del Kt/v peritoneal de los pacientes según su evento final

(Mann-Whitney para muestras independientes)



	BASAL	1er Año	2º Año	3er Año	4º Año	5º Año
SOBREVIVEN	1,48±0,4 (n=478)	1,54±0,5 (n=454)	1,62±0,5 (n=462)	1,69±0,5 (n=267)	1,77±0,5 (n=120)	1,87±0,4 (n=72)
EXITUS	1,66±0,44 (n=129)	1,72±0,4 (n=173)	1,68±0,4 (n=167)	1,75±0,3 (n=107)	1,83±0,4 (n=67)	1,92±0,3 (n=39)

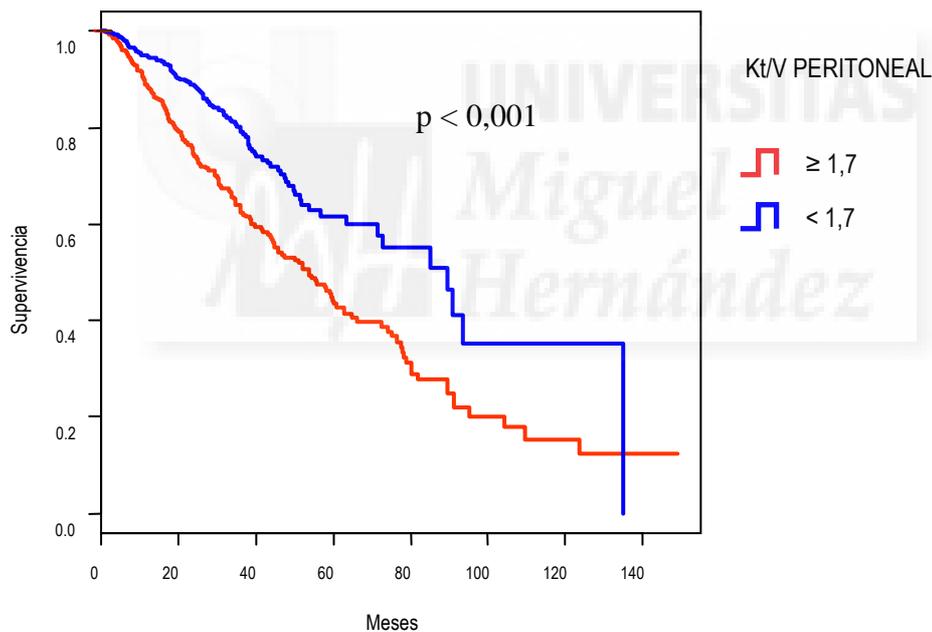
d.2.2.- Supervivencia según el Kt/V peritoneal:

La dosis de diálisis prescrita se relaciona de forma inversa con la supervivencia. Si tomamos como referencia un Kt/V peritoneal superior a 1,7 (que supone la dosis mínima recomendada en pacientes anúricos) (40), los pacientes que presentan una prescripción de DP inferior son los que presentan la mejor supervivencia (figura 47). Así, el riesgo de mortalidad asociado a un Kt/V peritoneal superior a 1,7 es un 88% superior (HR 1,88; IC 95%: 1,48 - 2,39; $p < 0,001$). Este hecho debe interpretarse no como un efecto deletéreo del tratamiento, sino como una incapacidad de la dosis de

diálisis pautada para reducir el impacto que sobre la supervivencia supone la ausencia de una FRR significativa, ya que son los pacientes con menor FRR a los que se está pautando una dosis superior de diálisis. Este hecho queda demostrado al comprobar como la variable Kt/V peritoneal es desplazada por la FRR al introducir ambas variables en el modelo multivariante, demostrando que su asociación negativa con la supervivencia es indirecta y depende por tanto de la FRR presente (tablas IX y X, páginas 131 y 132).

Figura 47: Supervivencia estimada de los pacientes según el Kt/V peritoneal.

Análisis para variables cambiantes en el tiempo.

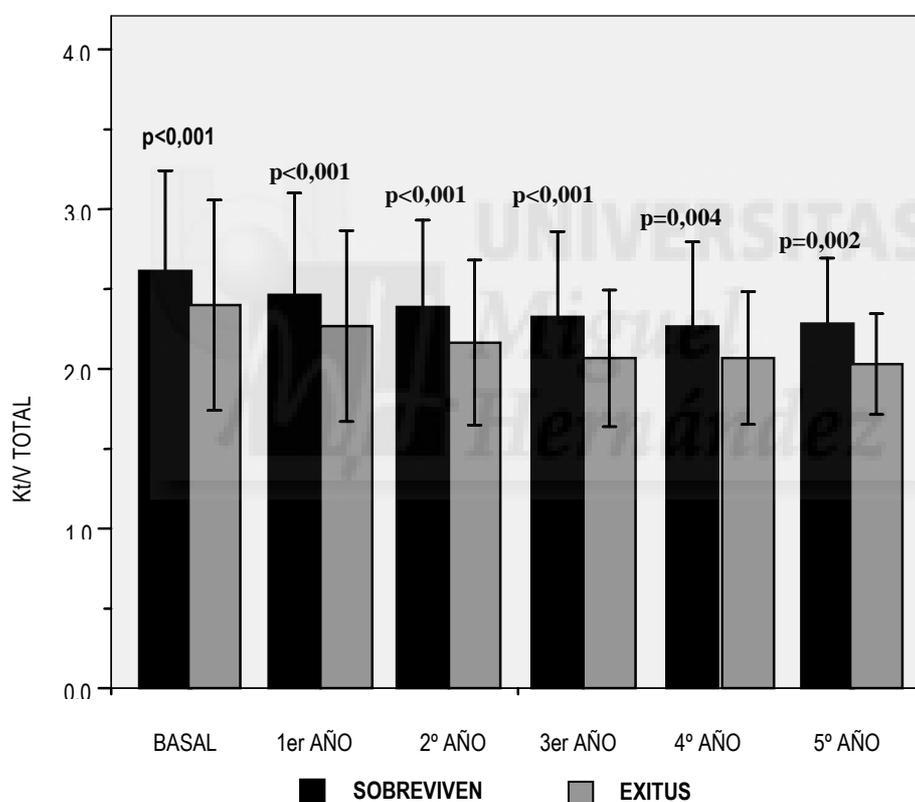


d.3- Kt/V Total:

d.3.1.- Evolución del Kt/V total en el tiempo:

La figura 48 muestra como el Kt/V total es más elevado en los pacientes que sobreviven frente a los que fallecen en todos los puntos de corte, reproduciendo las diferencias observadas para la FRR.

Figura 48: Evolución del Kt/v total de los pacientes según su evento final (Mann-Whitney para muestras independientes)

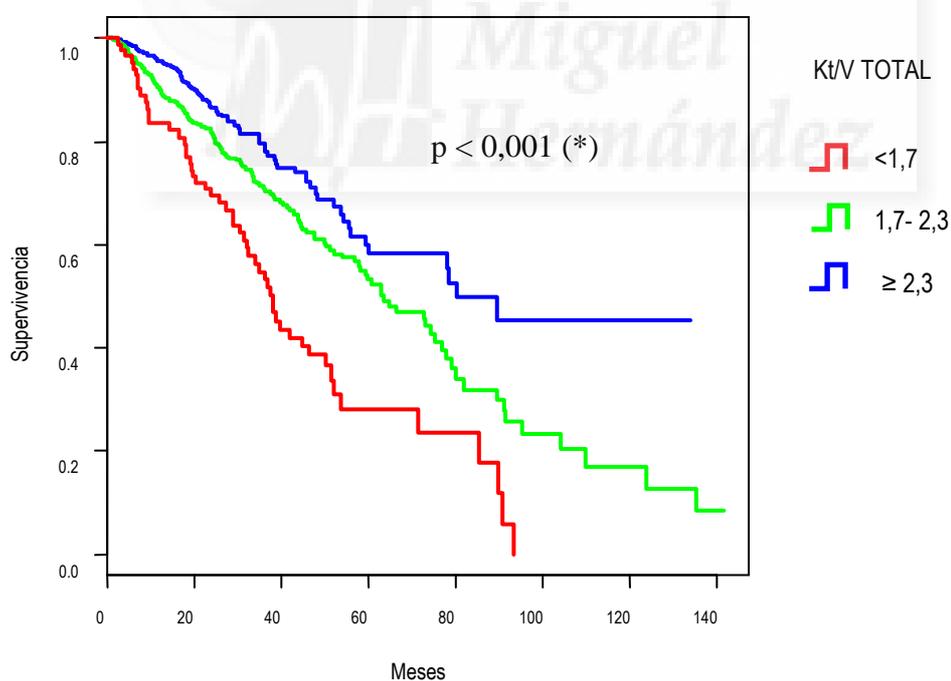


	BASAL	1er Año	2º Año	3er Año	4º Año	5º Año
SOBREVIVEN	2,61±0,6 (n=478)	2,46±0,6 (n=454)	2,38±0,5 (n=462)	2,32±0,5 (n=267)	2,26±0,5 (n=120)	2,28±0,4 (n=72)
EXITUS	2,39±0,6 (n=129)	2,26±0,5 (n=173)	2,16±0,5 (n=167)	2,06±0,4 (n=107)	2,06±0,4 (n=67)	2,02±0,3 (n=39)

d.3.2.- Supervivencia según el Kt/V total:

La asociación con la supervivencia del Kt/V total se ha estudiado únicamente mediante análisis univariante (ver métodos). La figura 49 muestra como el impacto de la FRR en la supervivencia se traslada al del Kt/V total, objetivando una progresiva asociación entre el aclaramiento total de urea y la supervivencia en nuestra serie. De esta forma, y tomando como referencia un Kt/V total igual o inferior a 1,7, aquellos pacientes con un Kt/V total entre 1,7 y 2,3 presentan un descenso del riesgo de mortalidad del 48% (HR 0,54; IC 95%: 0,39 - 0,74; $p < 0,001$), descendiendo dicho riesgo un 66% si el Kt/V es superior a 2,3 (HR 0,34; IC 95%: 0,248 - 0,48; $p < 0,001$).

Figura 49: Supervivencia estimada de los pacientes según el Kt/V total. Análisis para variables cambiantes en el tiempo:



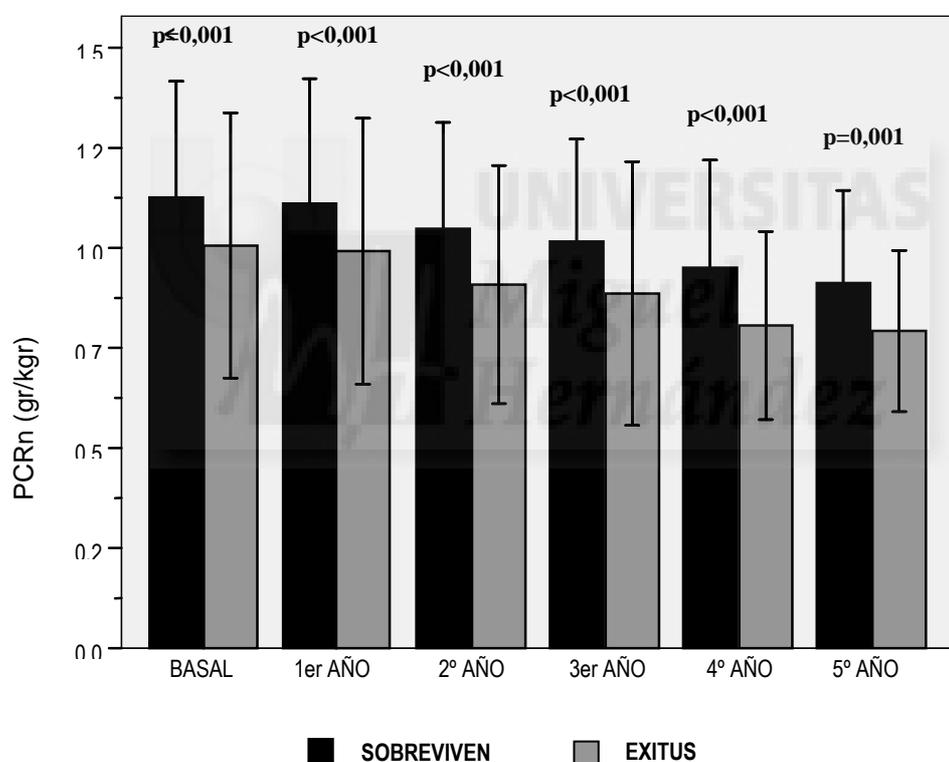
(*) Diferencias de todas las categorías respecto a Kt/V total < 1,7.

d.4.- PCRn:

d.4.1.- Evolución de la PCRn en el tiempo:

Si bien se objetiva un descenso progresivo de los valores de PCRn en todos los pacientes, aquellos que fallecen presentan valores inferiores a los que sobreviven en todos los puntos de corte (figura 50).

Figura 50: Evolución de los valores de PCRn de los pacientes según su evento final (Mann-Whitney para muestras independientes)



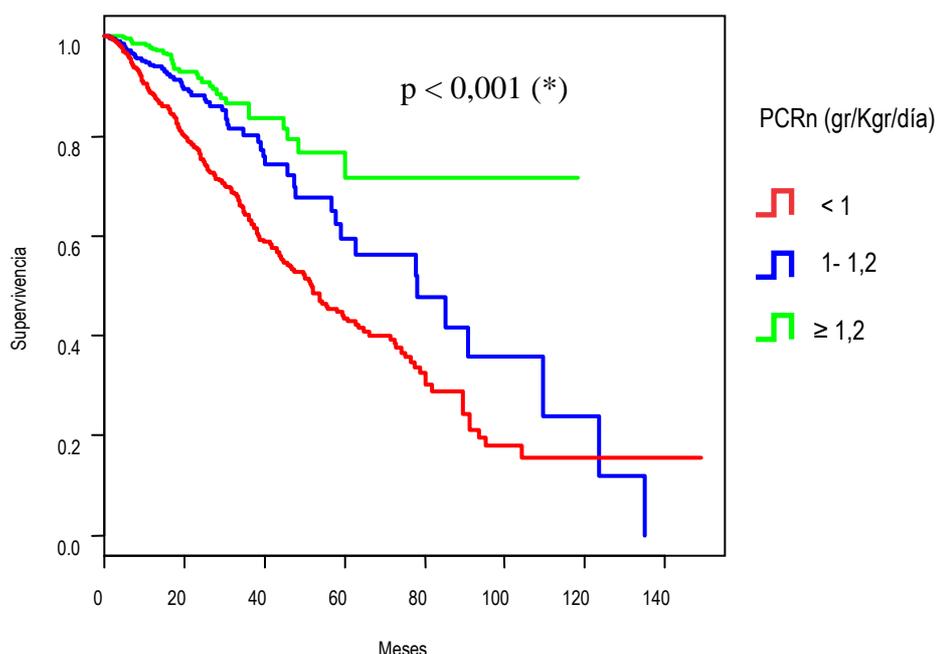
	BASAL	1er Año	2º Año	3er Año	4º Año	5º Año
SOBREVIVEN	1,12±0,2 (n=478)	1,1±0,3 (n=454)	1,04±0,2 (n=462)	1,01±0,2 (n=267)	0,95±0,2 (n=120)	0,91±0,2 (n=72)
EXITUS	1,00±0,3 (n=129)	0,99±0,3 (n=173)	0,90±0,2 (n=167)	0,88±0,3 (n=107)	0,80±0,2 (n=67)	0,79±0,2 (n=39)

d.4.2.- Supervivencia según los valores de PCRn:

La ingesta proteica diaria estimada a través de los valores de la PCRn, presenta una estrecha asociación con la supervivencia de los pacientes en el estudio univariante, como podemos ver en la figura 51. Así, tomando como referencia a los pacientes peor nutridos, es decir, aquellos con una PCRn inferior a 1 gr/Kgr/día, observamos como en el análisis univariante el hecho de presentar una PCRn entre 1 y 1,2 gr/Kgr/día se asocia a una disminución del riesgo de muerte del 44% (HR igual a 0,58; IC 95: 0,42 - 0,78; $p < 0,001$), alcanzando el 68% de reducción del riesgo si la PCRn es superior a 1,2 gr/Kgr/día (HR igual a 0,32; IC 95%: 0,22 - 0,47; $p < 0,001$). En el estudio multivariante, y una vez ajustado el riesgo por otras variables como la comorbilidad y la FRR, la asociación entre los valores de PCRn y la supervivencia pierde consistencia, quedando al borde de la significación estadística en sus niveles mas elevados (tablas IX y X, páginas 131 y 132).

Figura 51: Supervivencia estimada de los pacientes según los valores de PCRn.

Análisis para variables cambiantes en el tiempo:



(*) Diferencias de todas las categorías respecto a PCRn < 1.

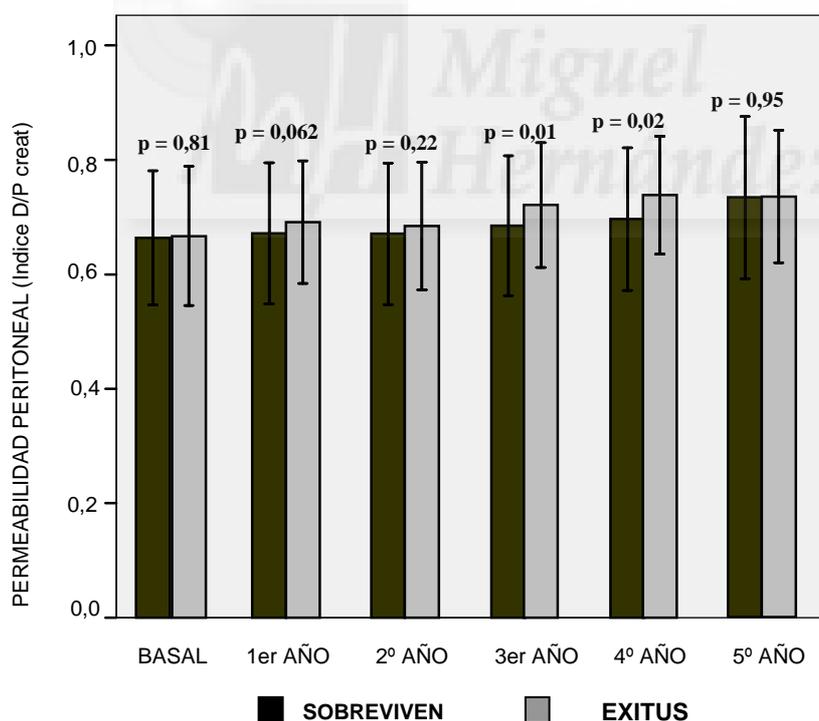
d.5.- Permeabilidad peritoneal:

La potencial asociación de la permeabilidad peritoneal con la supervivencia de los pacientes se ha estudiado en la muestra disponible de 1119 pacientes (73,8% del total).

d.5.1.- Evolución de la permeabilidad peritoneal en el tiempo:

Aunque tanto los pacientes que sobreviven como los que fallecen presentan al inicio de tratamiento una permeabilidad peritoneal similar, ya en el primer año se objetiva cierta tendencia a un mayor incremento de la misma en los pacientes que no sobreviven, alcanzando dicha diferencia la significación estadística en el tercer y cuarto año (figura 52).

Figura 52: Evolución de la permeabilidad peritoneal de los pacientes según su evento final (t de Student para muestras independientes).



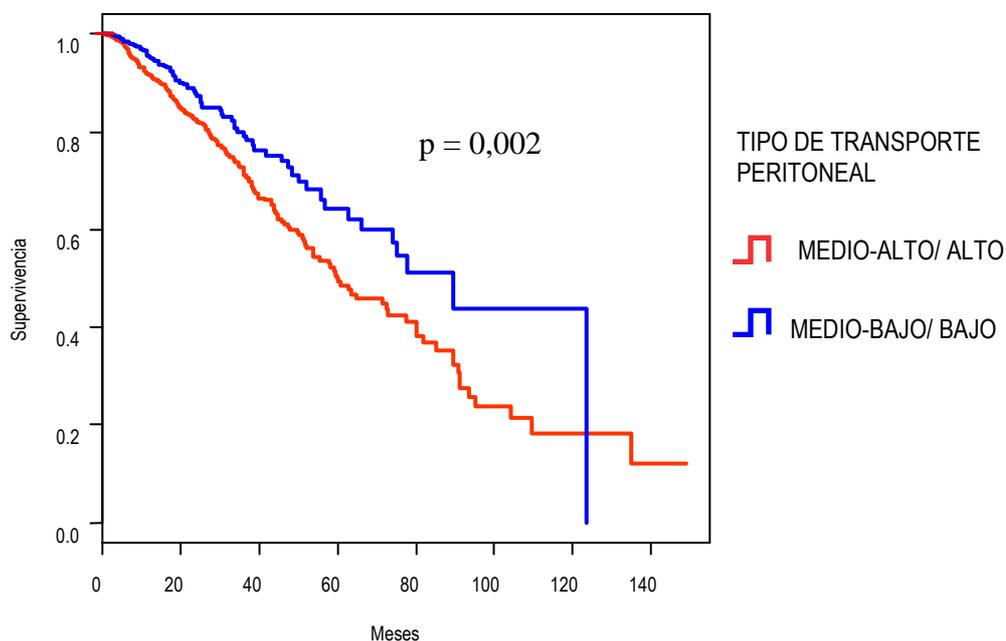
	BASAL	1er Año	2º Año	3er Año	4º Año	5º Año
SOBREVIVEN	0,66±0,1 (n=429)	0,67±0,1 (n=427)	0,67±0,1 (n=439)	0,68±0,1 (n=245)	0,69±0,1 (n=118)	0,73±0,1 (n=69)
EXITUS	0,66±0,1 (n=115)	0,69±0,1 (n=167)	0,68±0,1 (n=156)	0,72±0,1 (n=98)	0,73±0,1 (n=64)	0,73±0,1 (n=40)

Es decir, si bien al inicio de tratamiento mediante DP no se han objetivado diferencias significativas entre la permeabilidad del peritoneo de los pacientes que van a evolucionar mejor y la de los pacientes que van a fallecer durante su estancia en DP, con el tiempo la permeabilidad tiende a aumentar más en los pacientes con evolución fatal.

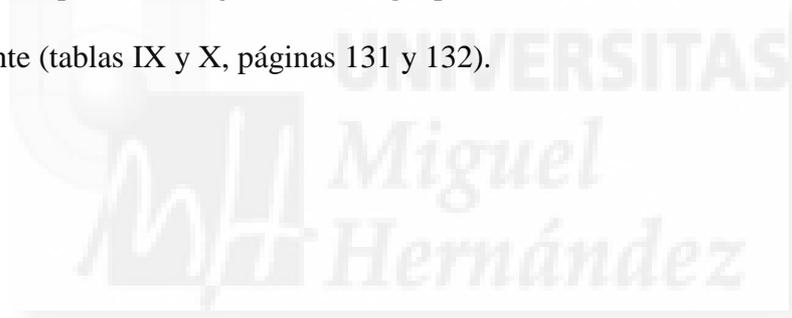
d.5.2.- Supervivencia según la permeabilidad peritoneal:

En la figura 53 podemos observar la supervivencia estimada de los pacientes según su permeabilidad peritoneal considerando en un grupo aquellos pacientes con permeabilidad baja o media-baja (índice D/P de creatinina $< 0,65$) y en otro a los pacientes con permeabilidad alta o media-alta (índice D/P de creatinina $\geq 0,65$). Así, mediante análisis univariante vemos como el riesgo de muerte de los pacientes con un transporte peritoneal alto/ medio-alto es un 53% superior al de los pacientes con un transporte peritoneal bajo/ medio-bajo (HR igual a 1,53, IC 95%: 1,16 - 2,01; $p = 0,002$).

Figura 53: Supervivencia estimada de los pacientes según tipo el de transporte peritoneal. Análisis para variables cambiantes en el tiempo:



Sin embargo, dentro de cada grupo, no hemos objetivado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia de los pacientes con transporte peritoneal medio-alto (índice D/P de creatinina 0,65 - 0,80) en relación a aquellos con transporte alto (índice D/P de creatinina \geq 0,81), ni entre aquellos con transporte medio-bajo (índice D/P de creatinina 0,50 - 0,64) frente a los transportadores bajos (índice D/P de creatinina $<$ 0,5) (datos no mostrados). Tampoco se han podido objetivar diferencias en cuanto a la supervivencia de los pacientes en función exclusivamente de su permeabilidad basal (en los primeros 90 días de inicio de DP) en la muestra estudiada de 544 pacientes (datos no mostrados). Posteriormente veremos como las diferencias en cuanto a supervivencia en función del tipo de transporte peritoneal desaparecen al ajustar el riesgo por el resto de variables mediante análisis multivariante (tablas IX y X, páginas 131 y 132).



6.2.2.- SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES:

ANÁLISIS MULTIVARIANTE:

Las variables que han sido finalmente incluidas para su análisis en el modelo multivariante mediante regresión de Cox han sido las siguientes: la edad, la procedencia del paciente (prediálisis, HD o TxR), el periodo de inicio (1993 - 1995; 1996 - 2000; 2001 - 2005), el motivo de inclusión (electiva, ausencia de acceso vascular, indicación médica), la etiología de la nefropatía causal, la comorbilidad global (ICD-M), los episodios de peritonitis, el uso de icodextrina, el uso de DPA, el tipo de transporte peritoneal (transporte medio-bajo/bajo y transporte medio-alto/alto), la PCRn, la FRR (FGR estimado) y el Kt/V peritoneal. Con objeto de valorar el riesgo específico asociado a cada tipo de peritonitis se han elaborado dos modelos: en el primer modelo se han incluido todos los episodios de peritonitis, sin diferencias en función del germen causal; en el segundo modelo se han incluido los episodios de peritonitis por gérmenes gram positivos, gram negativos y hongos por separado, excluyéndose para el análisis los episodios por micobacterias y aquellos con cultivo negativo del efluente.

Los resultados de los dos modelos multivariantes finales aparecen reflejados en las tablas IX y X (páginas 131 y 132). En ambos modelos podemos observar como la edad, la comorbilidad y la incidencia de peritonitis son las variables con una asociación más consistente con la supervivencia de los pacientes en DP. Destacar también como se confirma el diferente riesgo que supone cada episodio de peritonitis en función del germen causal, con riesgos que, aunque suavizados por el ajuste del resto de variables, siguen siendo muy significativos (HR igual a 1,73 para cada episodio por gram positivos, HR igual a 2,43 para los episodios por gram negativos y HR igual a 5,71 para las peritonitis fúngicas; $p < 0,001$ en los tres casos) (tabla IX, página 131). Además, se confirma la ausencia de asociación de la dosis de diálisis (Kt/V peritoneal) con la

supervivencia de los pacientes, al perder la significación estadística una vez ajustado el riesgo de muerte por la presencia de FRR ($p = 0,77$). Además, la inclusión en el modelo del resto de variables reduce de forma importante el impacto que la ingesta proteica estimada por la PCRn ejercería sobre la supervivencia sugerido por el análisis univariante, quedando las diferencias al borde de la significación en el caso de los pacientes con ingesta proteica superior a 1,2 gr/Kg/día ($p = 0,09$) (tablas IX y X, páginas 131 y 132). Es muy probable que la pérdida de significación estadística de la PCRn en el análisis multivariante se deba a la importante interacción que presenta este parámetro con la FRR ($\rho = 0,37$; $p < 0,001$) y su correlación negativa con la comorbilidad ($\rho = -0,16$; $p < 0,001$).

Por otro lado, la etiología de la nefropatía deja de presentar asociación con la supervivencia, al igual que la procedencia de los pacientes y el periodo de reclutamiento. En este sentido, cabe destacar que el hecho de que la DP se haya instaurado por ausencia de un acceso vascular para HD en vez de por decisión electiva se mantiene como variable asociada a una inferior supervivencia de los pacientes en DP incluso después de ajustar el riesgo por la edad, la comorbilidad, y la procedencia del paciente (HR 1,43; IC 95%: 1,09 - 2,01; $p = 0,01$) (tablas IX y X, páginas 131 y 132). Además, el estudio multivariante revela que no existen diferencias en cuanto a supervivencia en función del tratamiento con DPA en relación a DPCA ($p = 0,084$) ni en cuanto al uso de soluciones de icodextrina ($p = 0,85$), confirmando que las diferencias sugeridas en el estudio univariante son debidas a un sesgo de selección de los pacientes (tablas IX y X, páginas 131 y 132). Por último, la inferior supervivencia de los pacientes con transporte peritoneal medio-alto/alto en relación con aquellos con transporte medio-bajo/bajo no se confirma al ajustar el riesgo por el resto de variables (tablas IX y X). A ello contribuye sin duda el hecho de que el índice D/P creatinina muestra una

correlación negativa con la FRR ($\rho = - 0,18$; $p < 0,001$), así como una correlación positiva con la comorbilidad medida a través del ICD-M ($\rho = 0,1$; $p < 0,001$).

Tabla IX: Modelo multivariante de supervivencia según regresión de Cox sin considerar el tipo de peritonitis.

	HR	IC 95%	p
EDAD (1)			
50-59 años	1,95	1,22-3,11	0,004
60-69 años	2,84	1,86-4,32	<0,001
≥ 70 años	4,74	3,15-7,12	<0,001
PROCEDENCIA (2)			
HEMODIALISIS	0,96	0,64-1,43	0,85
TRASPLANTE	1,16	0,27-4,93	0,84
MOTIVO (3)			
ACCESO VASCULAR	1,48	1,09-2,01	0,01
INDICACIÓN MÉDICA	1,2	0,86-1,65	0,27
PERIODO (4)			
1993-1995	1,04	0,67-1,61	0,84
1996-2000	1,14	0,80-1,64	0,45
ETIOLOGIA (5)			
NO FILIADA	1,05	0,62-1,42	0,79
INTERSTICIAL	1,09	0,70-1,70	0,68
VASCULAR	0,89	0,57-1,39	0,63
N. DIABÉTICA	0,91	0,58-1,44	0,7
COMORBILIDAD (6)			
ICD-M = 1-2	2,07	1,49-2,85	<0,001
ICD-M ≥ 3	4,05	2,66-6,17	<0,001
DPA	1,34	0,96-1,88	0,084
ICODEXTRINA	0,95	0,61-1,48	0,85
TRANSPORTE MEDIO-ALTO/ALTO (7)	1,09	0,81-1,47	0,56
FGR (8)			
1-3 ml/min/1,73	0,46	0,33-0,65	<0,001
≥ 3 ml/min/1,73	0,32	0,23-0,45	<0,001
PCRn (9)			
1-1,2 gr/Kg/d	0,88	0,62-1,23	0,47
≥ 1,2 gr/Kg/d	0,69	0,44-1,06	0,09
Kt/V PERITONEAL < 1,7 (10)	0,95	0,70-1,29	0,77
PERITONITIS (por episodio)	2,01	1,53-2,64	<0,001

(1) Riesgo comparado con edad <50 años. (2) Riesgo comparado con procedencia prediálisis. (3) Riesgo comparado con técnica electiva. (4) Riesgo comparado con periodo 2001-2005. (5) Riesgo comparado con etiología glomerular (6) Riesgo comparado con ICD-M=0 (no comorbilidad). (7) Riesgo comparado con transporte peritoneal medio-bajo/bajo. (8) Riesgo comparado con FGR<1 ml/min/1,73. (9) Riesgo comparado con PCRn < 1 gr/Kg/d. (10) Riesgo comparado con Kt/V peritoneal ≥ 1,7.

Tabla X: Modelo multivariante de supervivencia según regresión de Cox

considerando el tipo de peritonitis.

	HR	IC 95%	p
EDAD (1)			
50-59 años	1,81	1,13-2,90	0,013
60-69 años	2,74	1,79-4,20	<0,001
≥ 70 años	4,79	3,19-7,21	<0,001
PROCEDENCIA (2)			
HEMODIALISIS	0,98	0,65-1,46	0,92
TRASPLANTE	1,22	0,28-5,19	0,79
MOTIVO (3)			
ACCESO VASCULAR	1,42	1,04-1,93	0,026
INDICACIÓN MÉDICA	1,25	0,90-1,72	0,18
PERIODO (4)			
1993-1995	1,06	0,69-1,65	0,77
1996-2000	1,17	0,82-1,68	0,37
ETIOLOGIA (5)			
NO FILIADA	0,98	0,65-1,48	0,94
INTERSTICIAL	1,07	0,69-1,66	0,76
VASCULAR	0,90	0,57-1,41	0,66
N. DIABÉTICA	0,95	0,60-1,51	0,86
COMORBILIDAD (6)			
ICD-M = 1-2	2,03	1,47-2,81	<0,001
ICD-M ≥ 3	3,80	2,49-5,80	<0,001
DPA	1,31	0,93-1,84	0,12
ICODEXTRINA	0,99	0,64-1,54	0,99
TRANSPORTE MEDIO-ALTO / ALTO (7)	1,06	0,79-1,44	0,66
FGR (8)			
1-3 ml/min/1,73	0,47	0,33-0,66	<0,001
≥ 3 ml/min/1,73	0,34	0,24-0,47	<0,001
PCRn (9)			
1-1,2 gr/Kg/d	0,84	0,60-1,19	0,34
≥ 1,2 gr/Kg/d	0,67	0,43-1,03	0,07
Kt/V PERITONEAL < 1,7 (10)	0,98	0,72-1,34	0,93
PERITONITIS GRAM (+)	1,73	1,28-2,34	<0,001
PERITONITIS GRAM (-)	2,43	1,69-3,52	<0,001
PERITONITIS FÚNGICA	5,71	2,76-11,8	<0,001

(1) Riesgo comparado con edad <50 años. (2) Riesgo comparado con procedencia prediálisis. (3) Riesgo comparado con técnica electiva. (4) Riesgo comparado con periodo 2001-2005. (5) Riesgo comparado con etiología glomerular (6) Riesgo comparado con ICD-M=0 (no comorbilidad). (7) Riesgo comparado con transporte peritoneal medio-bajo/bajo. (8) Riesgo comparado con FGR<1 ml/min/1,73. (9) Riesgo comparado con PCRn < 1 gr/Kg/d. (10) Riesgo comparado con Kt/V peritoneal ≥ 1,7.

6.3.- SUPERVIVENCIA DE LA TÉCNICA:

Para el análisis de la supervivencia de la técnica se ha tenido en cuenta exclusivamente el evento traspaso a HD. Durante todo el periodo de estudio fueron transferidos a HD 308 pacientes (20,3% del total). La mediana de supervivencia de la técnica fue de 89,14 meses (IC 95%: 82,22 - 96,07), siendo la media de 100 meses (IC 95%: 82,60 - 117,39). La supervivencia de la técnica alcanzó el 92% a un año, el 74% a 3 años, el 63% a 5 años y el 37% a 10 años (ver tabla XI a continuación y figura 10 en la página 66). La tasa global de fracaso de la técnica fue de 9,4 traspasos a HD por cada 100 pacientes – años. Si consideramos la supervivencia técnica incluyendo el evento éxitus (“pacientes vivos en DP”), la media fue de 50,17 meses (IC 95%: 46,8-53,5) y la mediana de 38 meses (IC 95%: 34,7-41,2) (figura 10).

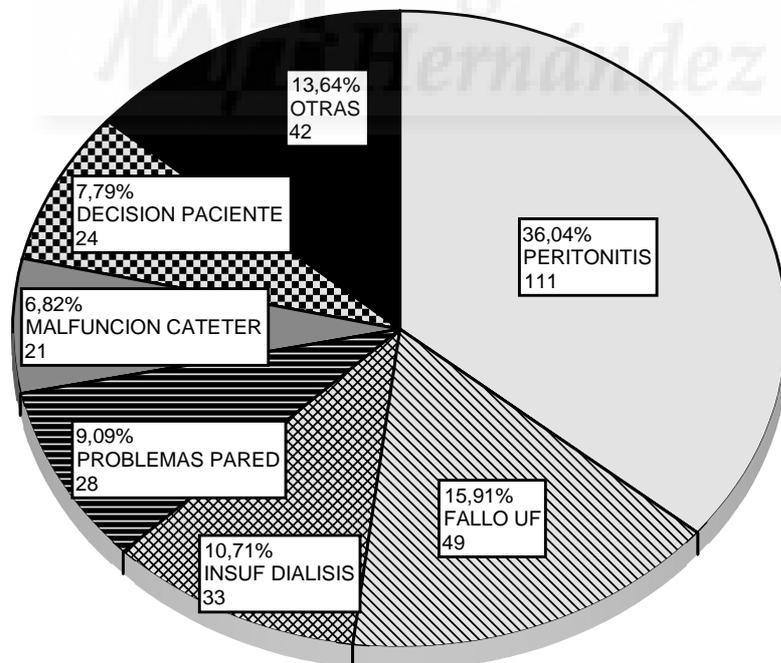
Tabla XI: Supervivencia de la técnica de DP (evento traspaso a HD).

SUPERVIVENCIA DE LA TÉCNICA A:	Pacientes que entran en el intervalo	Pacientes que salen del intervalo (*)	Pacientes traspasados a HD	%
12 MESES	1.515	361	113	92%
24 MESES	1.041	336	80	83%
36 MESES	625	209	55	74%
48 MESES	361	117	24	68%
60 MESES	220	78	15	63%
72 MESES	127	33	7	59%
84 MESES	87	32	8	52%
96 MESES	47	22	2	49%
108 MESES	23	8	3	42%
120 MESES	12	5	1	37%

(*) Éxitus, traslado, recuperación de función renal o trasplante renal

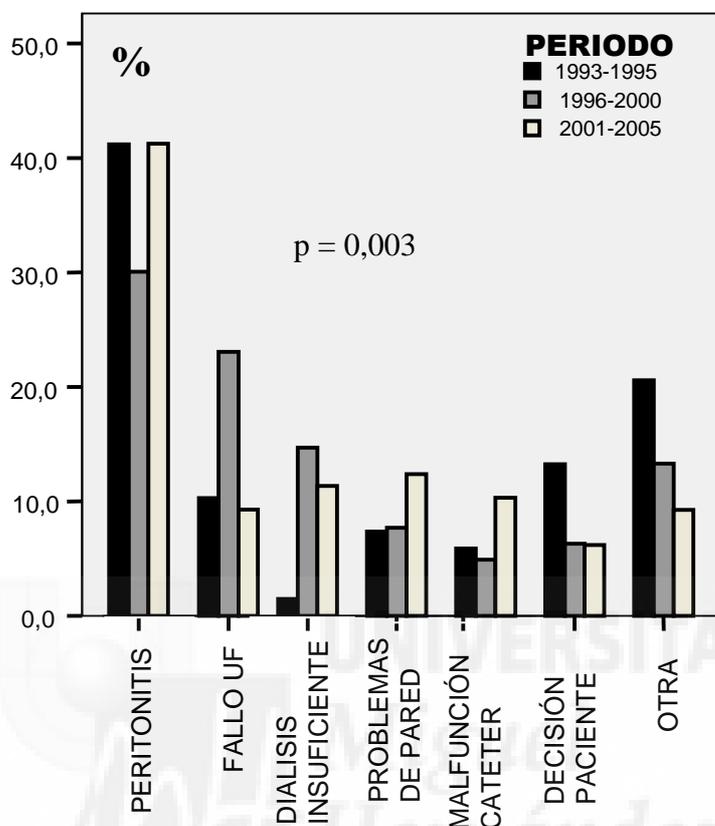
Los motivos de fracaso de la técnica están expuestos en la figura 54. El motivo principal de abandono fueron las peritonitis con un 36,4% del total (111 casos), seguido del fallo de ultrafiltración (49 casos, correspondientes al 15,91%), la dificultad por conseguir una dosis de diálisis adecuada tras la pérdida de la FRR (33 casos que suponen un 10,71% del total), problemas de la pared abdominal en 28 casos (9,09%), malfunción del catéter en 21 casos (6,82%) y decisión del paciente en 24 casos (7,79%). Otras causas fueron motivo de cambio de técnica en los 42 pacientes restantes (13,64% del total).

Figura 54: Causas de fracaso de la técnica:



A lo largo del seguimiento se observa una relativa estabilidad en cuanto a las tasas de fracaso de la técnica se refiere. En el primer periodo (1993 - 1995), la tasa de traspaso a HD fue de 10,45 casos por 100 pacientes-años, cifra ligeramente superior a las objetivadas en periodos posteriores. De hecho, en el segundo periodo (1996 - 2000), la tasa de fracaso de la técnica se situó en 9,18 casos por 100 pacientes-años, manteniéndose estable en el tercer y último periodo (2001 - 2005), en el que alcanzó los 9,17 casos por 100 pacientes-años. Sin embargo, sí que se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto al motivo de decidir el traspaso a HD a lo largo de dichos periodos de estudio ($p = 0,003$) (figura 55). Así, destaca el bajo porcentaje de pacientes con fracaso de la técnica por diálisis insuficiente en el primer periodo (1993-1995), en relación con los otros dos (1,5% versus 14,7 y 11,3% , respectivamente), así como un importante incremento del porcentaje de pacientes con fracaso por déficit de ultrafiltración en el segundo periodo respecto al resto (23,1% en el periodo 1996 - 2000 frente al 10,3% del total en el periodo 1993 - 1995 y 9,3% en el periodo 2001 - 2005). Inversamente, es en este periodo intermedio 1996 - 2000 cuando se observa un menor impacto de las peritonitis como causa de fracaso de la técnica (30,1% versus 41,2% tanto en el periodo 1993-1995 como en el periodo 2001-2005). Por último, destacar como se objetiva una brusca reducción a la mitad en el porcentaje de pacientes que abandonan la técnica por decisión propia a partir de 1996, manteniéndose dicho porcentaje estable desde entonces (13,2% en el periodo 1993-1995 frente a 6,3 y 6,2% en el periodo 1996 - 2000 y 2001 - 2005, respectivamente).

Figura 55: Evolución de las causas de fracaso de la técnica en el tiempo:



	PERIODO			Total
	1993-1995	1996-2000	2001-2005	
PERITONITIS	28 (41,2%)	43 (30,1%)	40 (41,2%)	111 (36%)
FALLO UF	7 (10,3%)	33 (23,1%)	9 (9,3%)	49 (15,9%)
INSUF DIALISIS	1 (1,5%)	21 (14,7%)	11 (11,3%)	33 (10,7%)
PROBLEMAS DE PARED	5 (7,4%)	11 (7,7%)	12 (12,4%)	28 (9,1%)
MALFUNCION CATETER	4 (5,9%)	7 (4,9%)	10 (10,3%)	21 (6,8%)
DECISION PACIENTE	9 (13,2%)	9 (6,3%)	6 (6,2%)	24 (7,8%)
OTRAS	14 (20,6%)	19 (13,3%)	9 (9,3%)	42 (13,6%)
Total	68 (22,1%)	143 (46,4%)	97 (31,5%)	308 (100%)

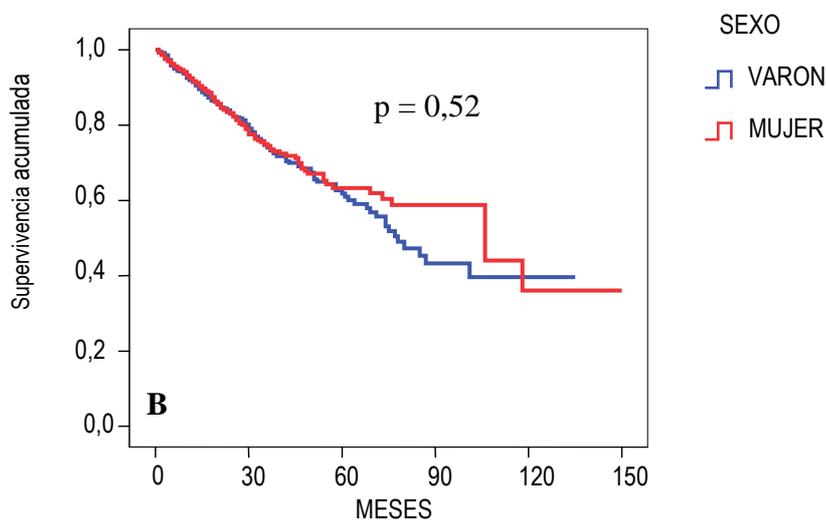
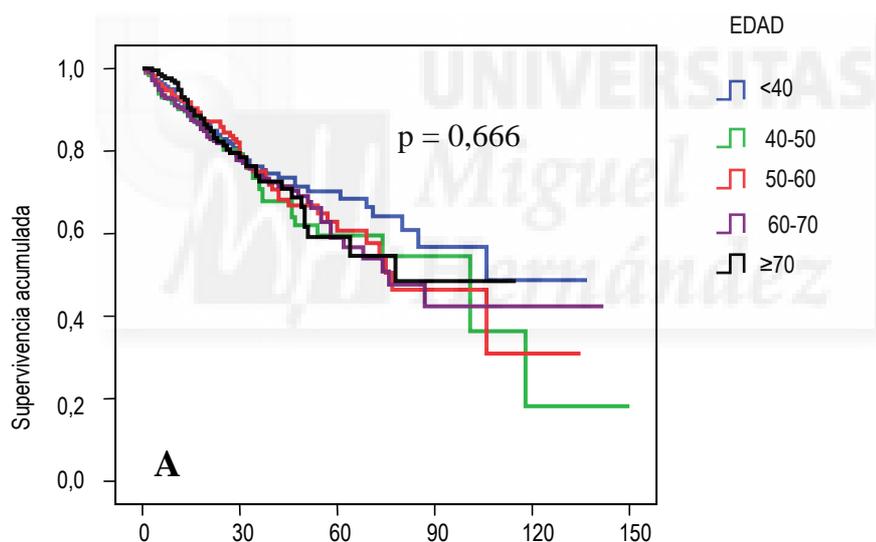
No se han observado diferencias significativas en las causas de fracaso de la técnica en función de la edad, el sexo, el motivo de inclusión, la procedencia de los pacientes, la etiología de su nefropatía o la presencia de DM (datos no mostrados).

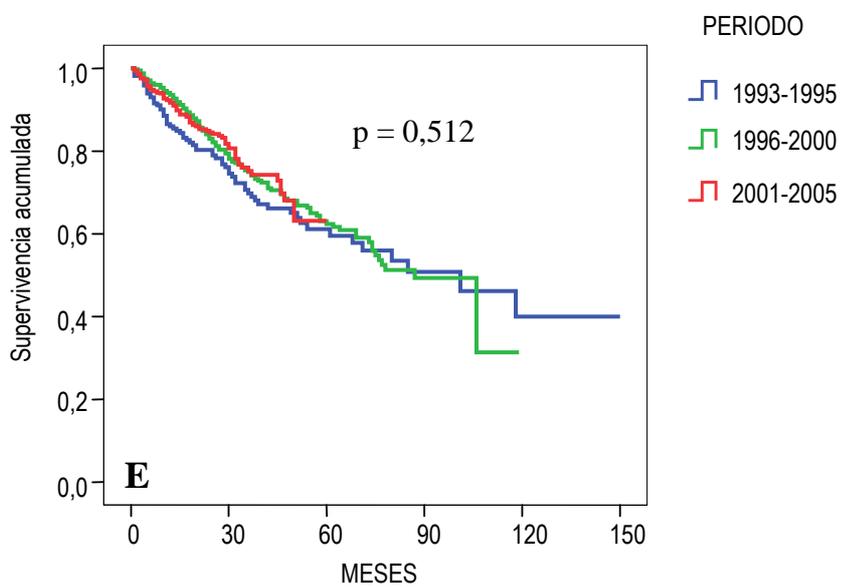
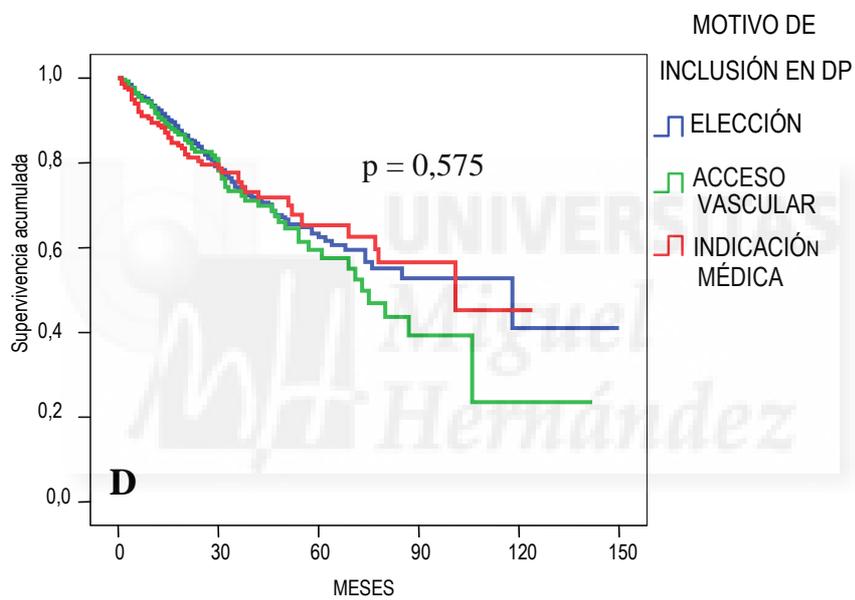
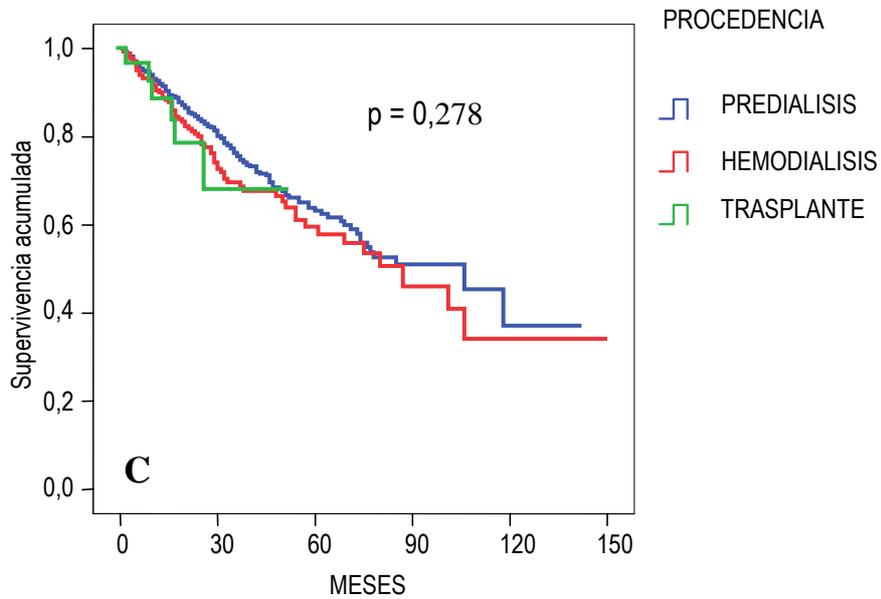
6.3.1.- SUPERVIVENCIA DE LA TÉCNICA. ANÁLISIS UNIVARIANTE:

a.- Factores demográficos:

El estudio univariante realizado con las variables presentes al inicio de tratamiento no ha objetivado diferencias significativas en cuanto a la supervivencia técnica ni en función de la edad ($p = 0,666$) (figura 56A), el sexo ($p = 0,52$) (figura 56B), la procedencia de los pacientes ($p = 0,278$) (figura 56C)), el motivo de inclusión en DP ($p = 0,575$) (figura 56D), ni el periodo de inicio de tratamiento ($p = 0,512$) (figura 56E).

Figura 56: Supervivencia estimada de la técnica según edad (A), sexo (B), procedencia (C), motivo de elección de la técnica de DP (D) y periodo (E):





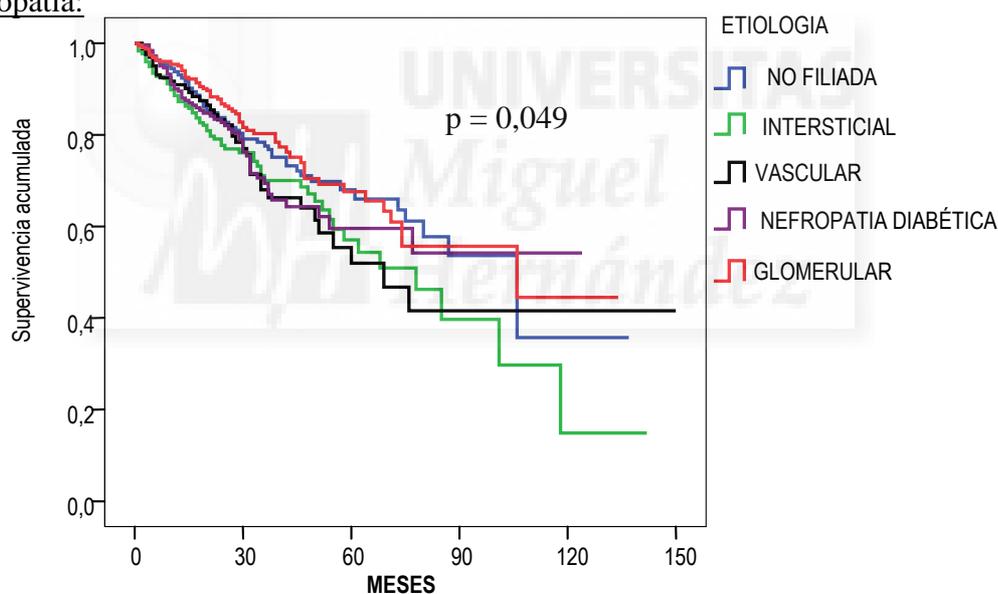
b.- Factores clínicos:

b.1) Etiología de la ERC:

El análisis univariante revela diferencias significativas en lo referente a la supervivencia técnica según la etiología de la ERC, demostrando los pacientes con nefropatía de origen glomerular la mejor supervivencia técnica (figura 57). Sin embargo, estas diferencias no se confirman posteriormente en el análisis multivariante (tablas XII y XIII, páginas 153 y 154).

Figura 57: Supervivencia estimada de la técnica según la etiología de la

nefropatía:

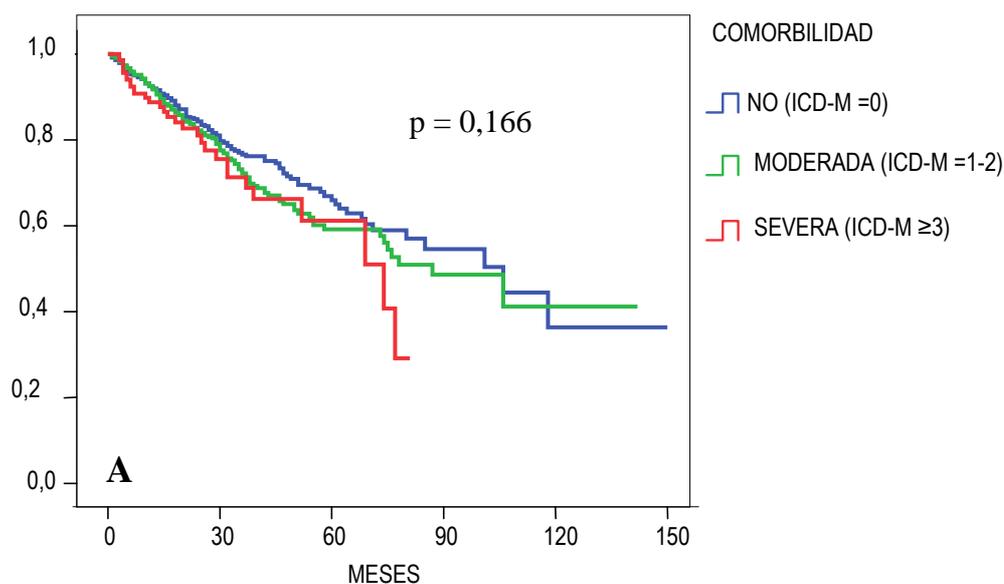


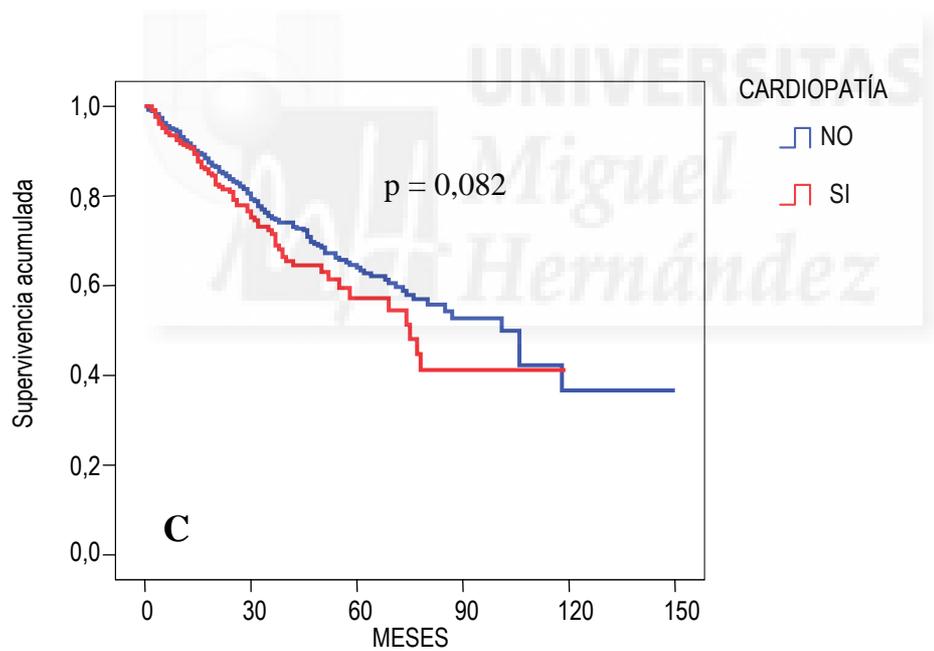
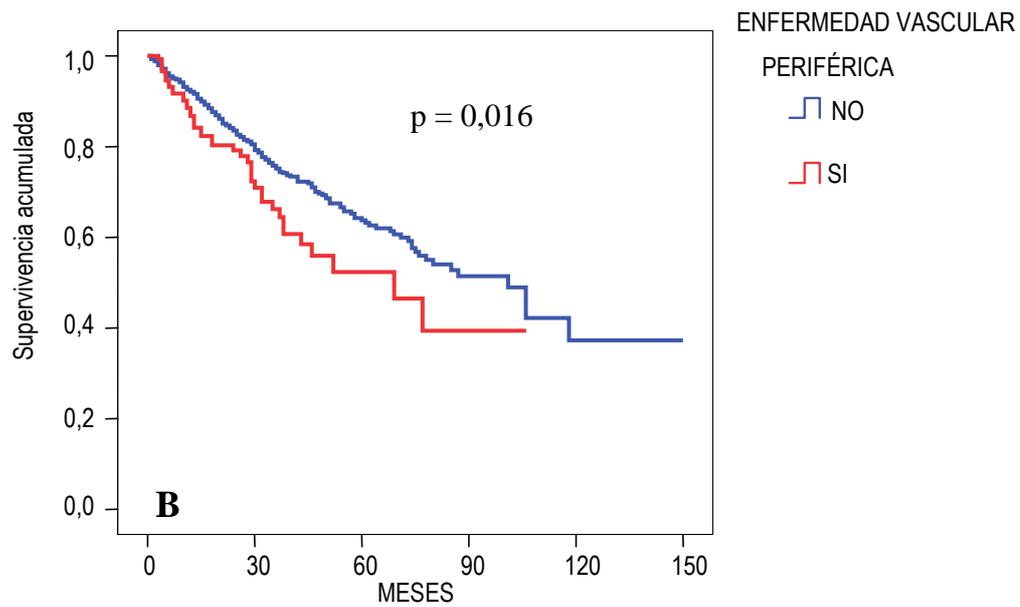
ETIOLOGIA	NO FILIADA		INTERSTICIAL		VASCULAR		N. DIABETICA		GLOMERULAR	
	Chi2	Sig.	Chi2	Sig.	Chi2	Sig.	Chi2	Sig.	Chi2	Sig.
NO FILIADA			4,080	0,17	1,966	0,644	1,199	>0,99	0,388	>0,99
INTERSTICIAL	4,080	0,17			0,104	>0,99	0,574	>0,99	7,196	0,028
VASCULAR	1,966	0,644	0,104	>0,99			0,179	>0,99	3,851	0,20
N.DIABETICA	1,199	>0,99	0,574	>0,99	0,179	>0,99			2,912	0,35
GLOMERULAR	0,388	>0,99	7,196	0,028	3,851	0,2	2,912	0,35		

b.2.- Comorbilidad:

La comorbilidad global estimada a través del ICD-M no se asocia a la supervivencia de la técnica en nuestra serie (figura 58A). Sin embargo, si analizamos una a una las variables de comorbilidad estudiadas, podemos objetivar una asociación significativa entre algunas de las variables analizadas. Así, la presencia de EVP al inicio de DP se relaciona con una menor supervivencia de la técnica en el análisis multivariante ($p = 0,016$; figura 58B), existiendo una asociación negativa casi significativa entre dicha supervivencia técnica y la presencia de cardiopatía ($p = 0,082$; figura 58C). En cualquier caso, el estudio multivariante posterior no logrará confirmar esta potencial asociación en ninguno de los dos casos (ver adelante) (tablas XII y XIII, páginas 153 y 154). El resto de variables de comorbilidad estudiadas, incluida la presencia de DM, no muestran ninguna asociación con la supervivencia de la técnica (datos no mostrados).

Figura 58: Supervivencia estimada de la técnica según la comorbilidad global

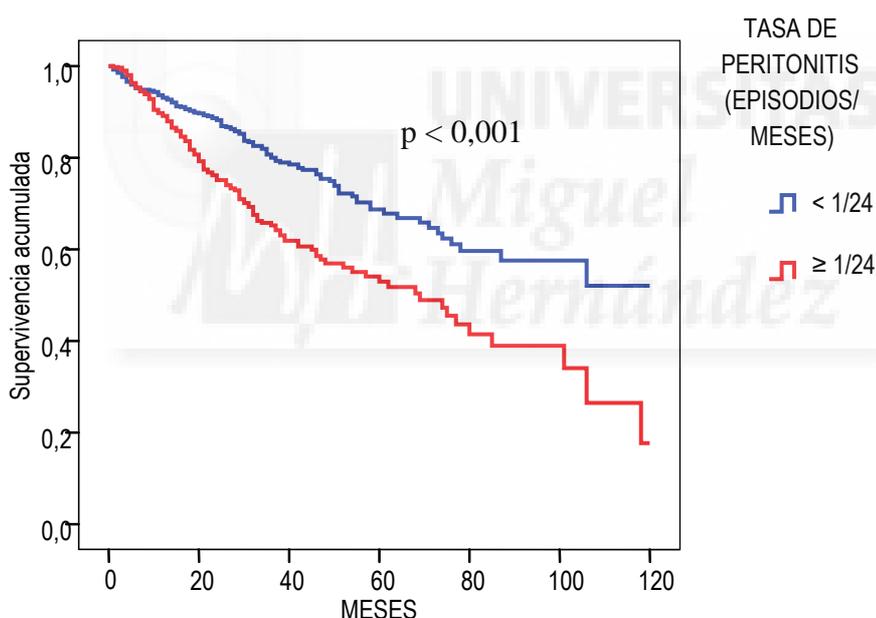




b.3.- Peritonitis:

La incidencia de peritonitis muestra un importante impacto sobre la supervivencia de la técnica. Si atendemos a la tasa de peritonitis al final de la permanencia en DP, observamos como aquellos pacientes con una tasa de peritonitis superior a la media de la población global de 1/24 meses presentan una supervivencia técnica significativamente inferior ($p < 0,001$) (figura 59)

Figura 59: Supervivencia estimada de la técnica según la tasa de peritonitis:

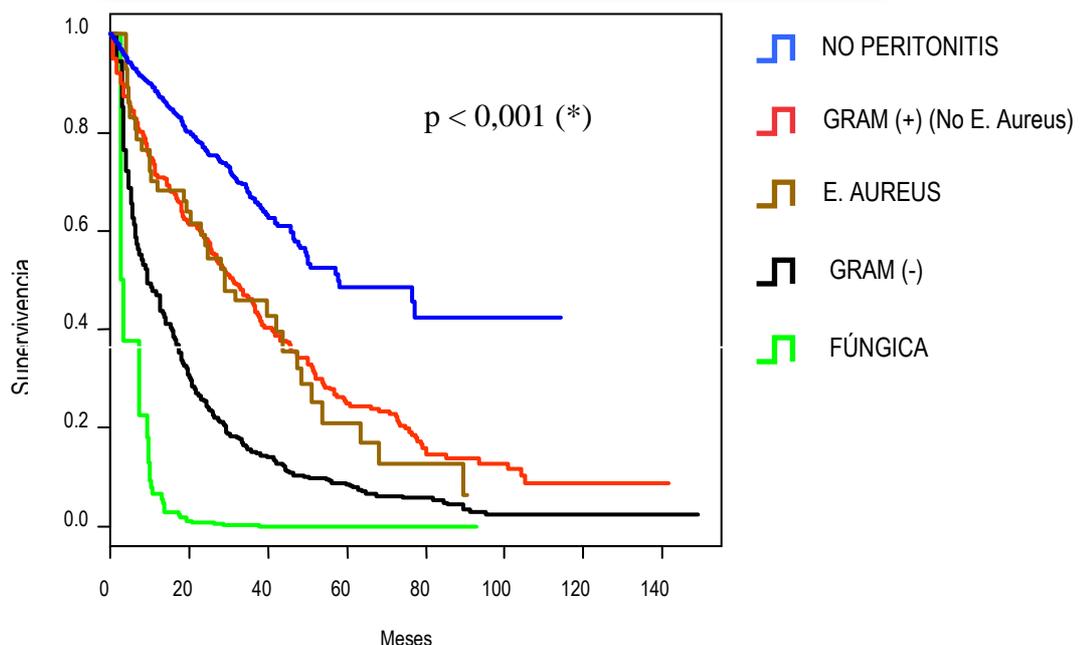


Si atendemos al impacto específico de cada episodio sobre las posibilidades de fracaso de la técnica, observamos como el riesgo de abandono de la técnica es creciente según el número de episodios de peritonitis: el primero se asocia a un HR igual a 2,21 (IC 95%: 1,80 - 2,70; $p < 0,001$), el segundo a un HR igual a 3,35 (IC 95%: 2,60 - 4,31; $p < 0,001$), el tercero a un HR igual a 4,19 (IC 95%: 3,09-5,69; $p < 0,001$), el cuarto a

un HR igual a 4,46 (IC 95%: 3,02 - 6,59; $p < 0,001$) y el quinto y siguientes a un HR igual a 8,50 (IC 95%: 6,11 - 11,81; $p < 0,001$).

El tipo de germen responsable del episodio también tiene un impacto importante sobre el fracaso de la técnica (figura 60). Así, cada episodio de peritonitis por gram positivos se asoció a un importante incremento del riesgo de fracaso de la técnica, tanto en el grupo de gérmenes gram positivos excluyendo a los episodios por *Estafilococo Aureus* (HR igual a 2,09; IC 95%: 1,69 - 2,59; $p < 0,001$), como en aquellos episodios producidos por *Estafilococo Aureus* (HR igual a 2,34; IC 95%: 1,61 - 3,39; $p < 0,001$). El incremento del riesgo de fracaso fue aún mayor en el caso de una peritonitis por gram negativos (HR igual a 4,01; IC 95%: 3,20 - 5,03; $p < 0,001$), y si se trató de una peritonitis fúngica, el riesgo de paso a HD se hizo prácticamente universal a corto plazo, asociándose a un HR igual a 29,76 (IC 95%: 21,31 - 41,58; $p < 0,001$).

Figura 60: Supervivencia estimada de la técnica después de cada episodio de peritonitis según sus características microbiológicas. Análisis para variables cambiantes en el tiempo:



(*) Diferencias de todas las categorías respecto a NO PERITONITIS

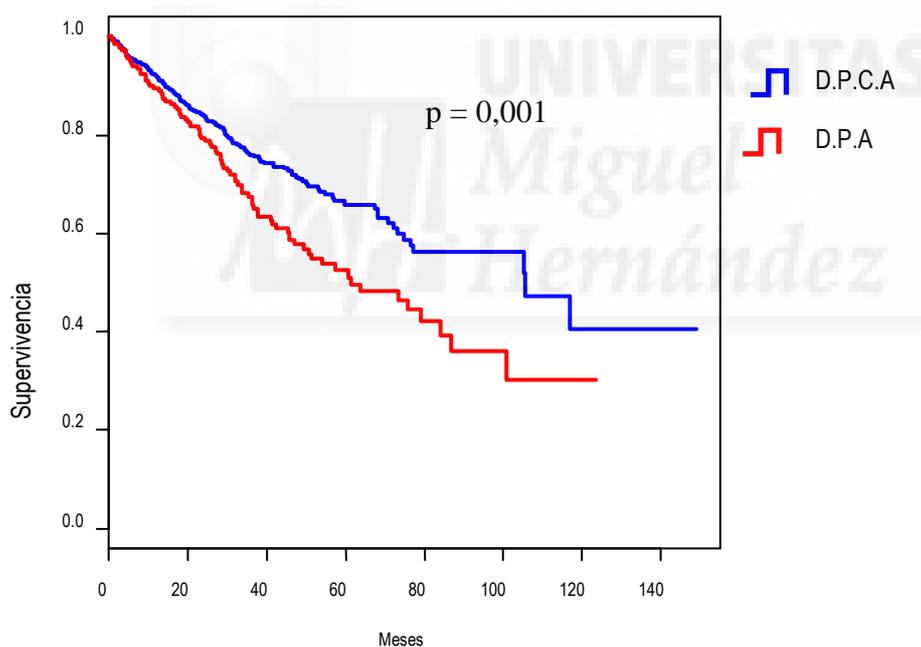
c.- Factores técnicos:

c.1.- DPA versus DPCA:

En nuestra serie se objetiva una inferior supervivencia técnica en aquellos pacientes en DPA en relación a los pacientes que siguen tratamiento con DPCA (HR 1,51; IC 95%: 1,17 - 1,96; $p = 0,001$) (figura 61). Sin embargo, estas diferencias no se confirmarán posteriormente en el análisis multivariante (tablas XII y XIII, páginas 153 y 154).

Figura 61: Supervivencia estimada de la técnica según uso de DPCA o DPA.

Análisis para variables cambiantes en el tiempo:

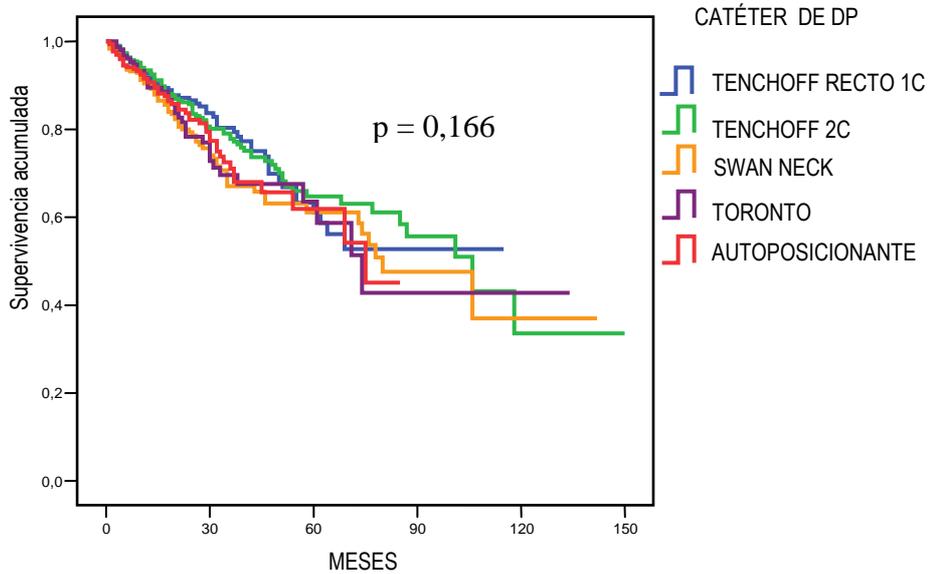


c.2.- Catéter de DP:

No se han objetivado diferencias en cuanto a la supervivencia técnica en función del catéter para DP ($p = 0,166$) en el análisis según intención de tratar (figura 62).

Figura 62: Supervivencia estimada de la técnica según el tipo de catéter de DP.

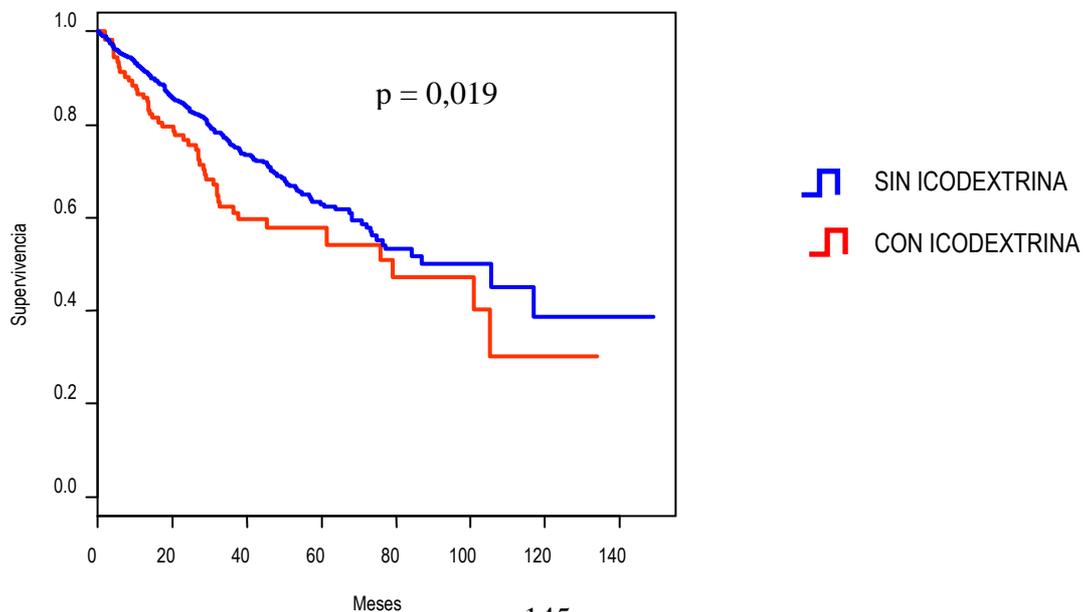
Análisis según intención de tratar:



c.3.- Prescripción de icodextrina:

El estudio univariante para variables cambiantes en el tiempo revela una asociación entre el uso de soluciones con icodextrina y una inferior supervivencia de la técnica, con un HR igual a 1,47 (IC 95%: 1,07 - 2,03; $p = 0,019$) (figura 63).

Figura 63: Supervivencia estimada de la técnica según uso de soluciones con icodextrina. Análisis para variables cambiantes en el tiempo.

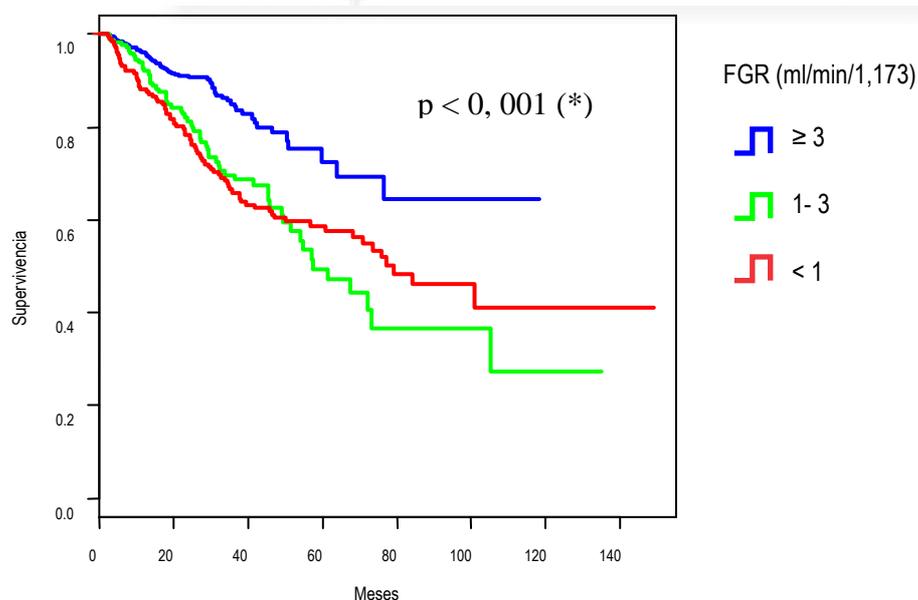


d.- Adecuación, nutrición y cinética peritoneal:

d.1.- Función renal residual:

El análisis univariante revela que el riesgo de ser traspasado a HD es significativamente menor si el FGR es superior a 3 ml/min (HR 0,47; IC 95%: 0,33 - 0,65; $p < 0,001$), sin diferencias significativas por debajo de dicho valor (figura 64). Similares resultados se obtienen si tenemos en cuenta el Kt/V renal, de tal forma que tan sólo la presencia de un Kt/V renal superior a 0,8 se asocia de forma significativa a una mayor supervivencia técnica (HR para traspaso a HD igual a 0,44; IC 95%: 0,31 - 0,62; $p < 0,001$) (figura 65). Esta asociación de los niveles más elevados de FRR con una mayor supervivencia técnica quedará muy debilitada tras ajustar el riesgo con el resto de variables en el análisis multivariante, perdiendo en los dos modelos la significación estadística (tablas XII y XIII, páginas 153 y 154).

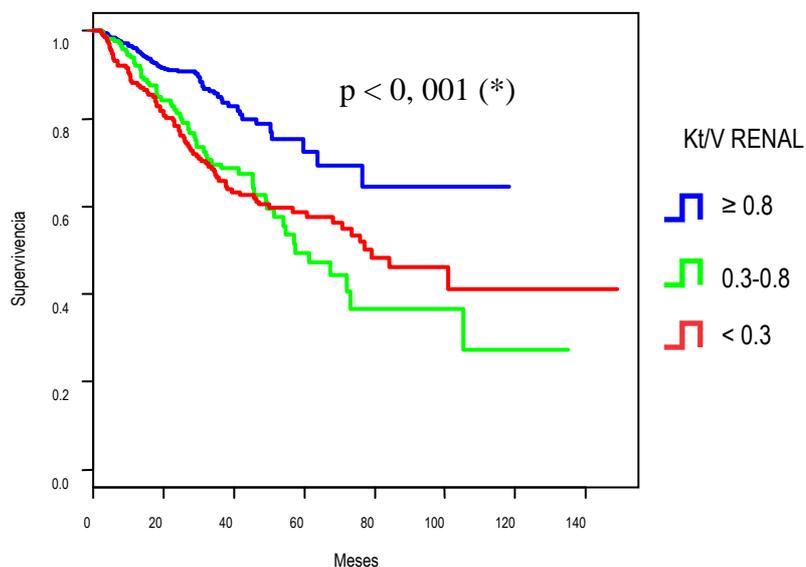
Figura 64: Supervivencia estimada de la técnica según el FGR. Análisis para variables cambiantes en el tiempo.



(*) Diferencias entre FGR ≥ 3 y el resto de categorías.

Figura 65: Supervivencia estimada de la técnica según el Kt/V renal. Análisis

para variables cambiantes en el tiempo.



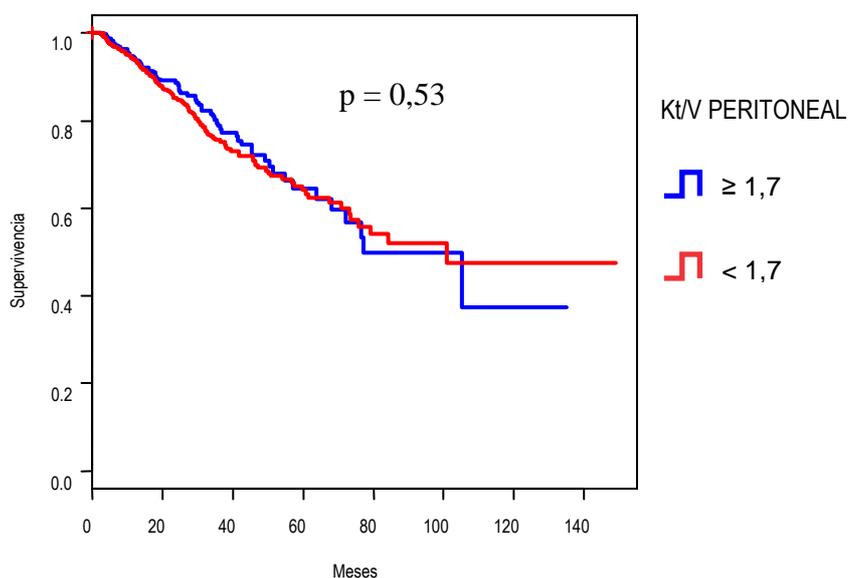
(*) Diferencias entre FGR $\geq 0,8$ y el resto de categorías.

d.2.- Dosis de diálisis administrada (Kt/V peritoneal):

No existe ninguna asociación entre el Kt/V peritoneal y la supervivencia de la técnica, como se pone de manifiesto en la figura 66 ($p = 0,53$).

Figura 66: Supervivencia estimada de la técnica según el Kt/V peritoneal.

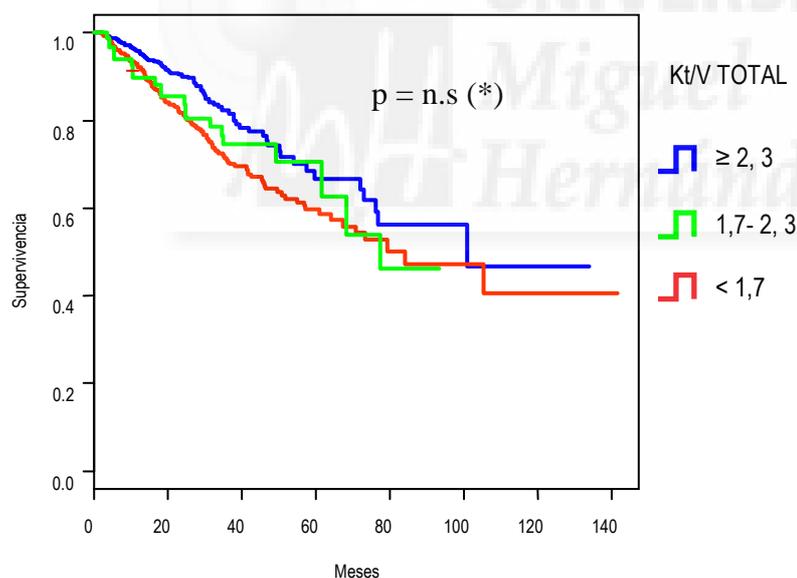
Análisis para variables cambiantes en el tiempo.



d.3.- Kt/V total:

La “debilidad” del efecto “protector” de los niveles más elevados de la FRR para la supervivencia de la técnica se pone en evidencia al valorar el papel del Kt/V total. Así, aunque los niveles más elevados de Kt/V total (merced a una FRR mayor) presentan una mayor supervivencia técnica, las diferencias no son significativas (HR igual a 1,14; IC 95%: 0,715 - 1,82; $p = 0,58$ para Kt/V total entre 1,7 - 2,3 y HR igual a 0,7; IC 95%: 0,44 - 1,16; $p = 0,18$, para $Kt/V \geq 2,3$, tomando como referencia valores de Kt/V inferiores a 1,7) (figura 67).

Figura 67: Supervivencia estimada de la técnica según el Kt/V total. Análisis para variables cambiantes en el tiempo.



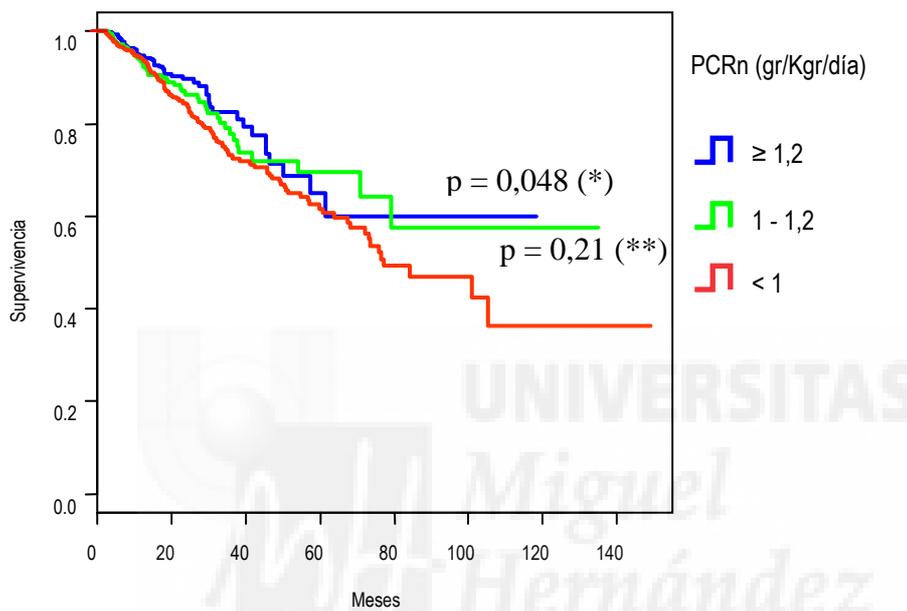
(*) Diferencias de todas las categorías respecto a Kt/V total $< 1,7$

d.4.- PCRn:

El análisis univariante revela una tendencia a un menor riesgo de fracaso de la técnica en aquellos pacientes con un valor de PCRn superior a 1,2 gr/Kgr/día en relación a aquellos con PCRn inferior a 1 gr/Kgr/día (HR 0,70; IC 95%: 0,50 - 0,99; $p = 0,048$),

sin diferencias en la categoría intermedia (HR 0,80; IC 95%: 0,57-1,13; p = 0,21)(figura 68). Sin embargo, dichas diferencias desaparecen en el análisis multivariante (tabla XII y XIII, páginas 153 y 154).

Figura 68: Supervivencia estimada de la técnica según la PCRn. Análisis para variables cambiantes en el tiempo:



(*) Diferencias entre PCRn $\geq 1,2$ y PCRn < 1 .

(**) Diferencias entre PCRn 1 - 1,2 y PCRn < 1 .

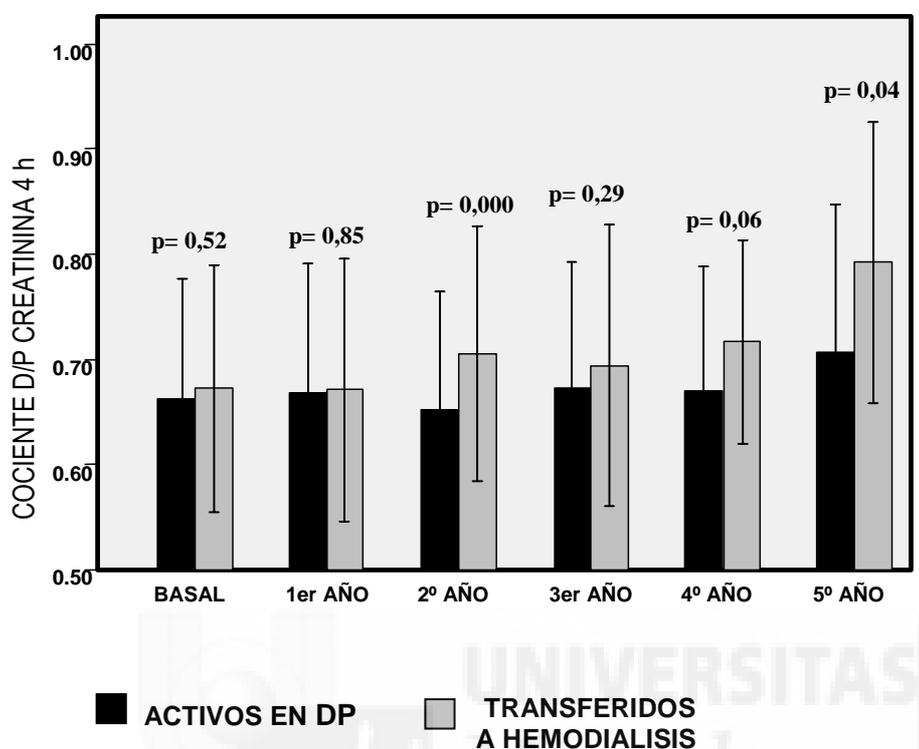
d.5.- Permeabilidad peritoneal:

d.5.1.- Evolución de la permeabilidad peritoneal a lo largo del tiempo:

En la figura 69 podemos observar como los pacientes que van a ser transferidos a HD no presentan al inicio de tratamiento con DP diferencias en cuanto a su permeabilidad peritoneal con respecto a los pacientes que se mantienen activos en la técnica. Sin embargo, la permeabilidad peritoneal de los pacientes que finalmente son transferidos a HD tiende a incrementarse progresivamente a lo largo de su evolución en mayor medida que los pacientes que se mantienen en la técnica, para presentar diferencias significativas respecto a ellos en el segundo y quinto año.

Figura 69: Evolución de la permeabilidad peritoneal según su evento final (t de

Student para muestras independientes):



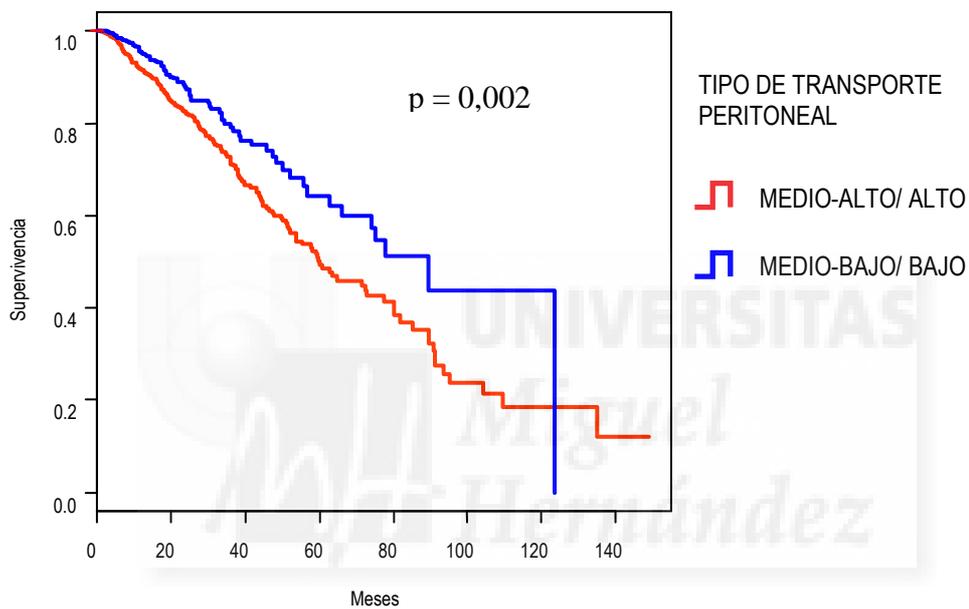
	BASAL	1er AÑO	2º AÑO	3er AÑO	4º AÑO	5º AÑO
ACTIVOS EN DP	0,66±0,1 (n=148)	0,66±0,1 (n=134)	0,65±0,1 (n=153)	0,67±0,1 (n=94)	0,66±0,1 (n=49)	0,70±0,1 (n=29)
HD	0,67±0,1 (n=93)	0,67±0,1 (n=116)	0,70±0,1 (n=107)	0,69±0,1 (n=66)	0,71±0,1 (n=32)	0,79±0,1 (n=19)

d.5.2.- Supervivencia de la técnica según la permeabilidad peritoneal:

Al igual que ocurría con la supervivencia de los pacientes, el análisis univariante demuestra diferencias en cuanto a supervivencia de la técnica según las características de transporte peritoneal de los pacientes. Así, aquellos con transporte peritoneal alto o medio-alto, presentan un riesgo de fracaso de la técnica significativamente superior de ser transferidos a HD en relación con aquellos pacientes con transporte peritoneal bajo o medio-bajo (HR 1,66; IC 95%: 1,20 - 2,29; p = 0,002) (figura 70), no existiendo diferencias en cuanto a la supervivencia de la técnica entre los transportadores altos y

los medio-altos y los transportadores bajos y medio-bajos entre sí (datos no mostrados). Sin embargo, estas diferencias no se confirmarán posteriormente en el análisis multivariante, indicando su dependencia de otras variables (tabla XII y XIII, páginas 153 y 154).

Figura 70: Supervivencia estimada de la técnica según la permeabilidad peritoneal. Análisis para variables cambiantes en el tiempo.



6.3.2.- SUPERVIVENCIA DE LA TÉCNICA:

ANÁLISIS MULTIVARIANTE:

En el modelo multivariante de supervivencia de la técnica se han incluido finalmente las siguientes variables: la etiología de la nefropatía, los antecedentes de cardiopatía, los antecedentes de EVP, la incidencia de peritonitis, la permeabilidad peritoneal, la ingesta proteica estimada por la PCRn, la FRR estimada por el FGR, y el uso de DPA y de soluciones de icodextrina. Al igual que con la supervivencia de los pacientes, se han elaborado dos modelos; el primero valorando el impacto de las peritonitis de forma global, y el segundo especificando el tipo de peritonitis. Ambos modelos se exponen en las tablas XII y XIII, respectivamente (a continuación), y en ellos podemos ver como es la incidencia de peritonitis la que absorbe absolutamente el riesgo de fracaso de la técnica, eso sí, con unos coeficientes mucho más ajustados a los observados en el estudio univariante. Así, una vez ajustado con el resto de variables, en la tabla XII vemos el riesgo específico de ser traspasado a HD atribuible a cada episodio de peritonitis, que se incrementa un 29% (HR 1,29; IC 95%: 1,21 - 1,38; $p < 0,001$). Dicho riesgo es diferente según el germen causal del episodio de peritonitis (tabla XIII): así, el HR asociado a cada peritonitis por gram positivos es igual a 1,25 (IC 95%: 1,16 - 1,35; $p < 0,001$), el HR asociado a un episodio por gram negativos asciende a 1,36 (IC 95%: 1,23 - 1,51; $p < 0,001$), siendo el mayor riesgo de fracaso de la técnica el que se asocia a las peritonitis fúngicas (HR 3; IC 95%: 2,24 - 4,10; $p < 0,001$).

La asociación tan consistente entre la supervivencia de la técnica y la incidencia de peritonitis debilita sumamente la relación del resto de variables con la supervivencia, perdiendo todas ellas la significación estadística (tabla XII y XIII). En cualquier caso, en el primer modelo tanto la presencia de EVP ($p = 0,1$) como la presencia de un FGR

igual o superior a 3 ml/min ($p = 0,09$) se quedan al borde de la significación estadística en el modelo global de peritonitis (tabla XII).

Tabla XII: Modelo multivariante de supervivencia de la técnica según regresión de Cox sin considerar el tipo de peritonitis.

	HR	IC 95%	p
ETIOLOGIA (1)			
NO FILIADA	1,03	0,96-1,13	0,35
INTERSTICIAL	1,07	0,98-1,17	0,09
VASCULAR	1,03	0,94-1,14	0,47
N. DIABÉTICA	0,99	0,91-1,10	0,99
E. VASCULAR PERIFÉRICA	1,08	0,98-1,20	0,10
CARDIOPATÍA	0,99	0,92-1,07	0,85
DPA	0,99	0,91-1,07	0,81
ICODEXTRINA	1,07	0,97-1,19	0,14
TRANSPORTE MEDIO-ALTO / ALTO (2)	1,01	0,95-1,08	0,62
FGR (3)			
1-3 ml/min/1,73	0,95	0,88-1,04	0,26
≥ 3 ml/min/1,73	0,94	0,88-1,01	0,09
PCRn (4)			
1-1,2 gr/Kg/d	1,05	0,97-1,13	0,18
$\geq 1,2$ gr/Kg/d	1,03	0,95-1,11	0,44
PERITONITIS (por episodio)	1,29	1,21-1,38	<0,001

(1) Riesgo comparado con etiología glomerular (2) Riesgo comparado con transporte peritoneal medio-bajo/bajo. (3) Riesgo comparado con $FGR < 1$ ml/min/1,73. (4) Riesgo comparado con $PCRn < 1$ gr/Kg/d.

Tabla XIII: Modelo multivariante de supervivencia de la técnica según regresión

de Cox considerando el tipo de peritonitis.

	HR	IC 95%	p
ETIOLOGIA (1)			
NO FILIADA	1,04	0,96-1,13	0,28
INTERSTICIAL	1,07	0,98-1,17	0,12
VASCULAR	1,03	0,93-1,14	0,55
N. DIABÉTICA	1,00	0,91-1,10	0,96
E. VASCULAR PERIFÉRICA	1,07	0,97-1,19	0,16
CARDIOPATÍA	0,99	0,92-1,07	0,86
DPA	0,99	0,91-1,07	0,81
ICODEXTRINA	1,07	0,97-1,19	0,14
TRANSPORTE MEDIO-ALTO / ALTO (2)	1,01	0,95-1,07	0,74
FGR (3)			
1-3 ml/min/1,73	0,93	0,85-1,02	0,11
≥ 3 ml/min/1,73	0,94	0,87-1,01	0,11
PCRn (4)			
1-1,2 gr/Kg/d	1,04	0,97-1,12	0,22
≥ 1,2 gr/Kg/d	1,02	0,95-1,10	0,52
PERITONITIS gram (+)	1,25	1,16-1,35	<0,001
PERITONITIS gram (-)	1,30	1,17-1,45	<0,001
PERITONITIS FÚNGICA	3,03	2,24-4,10	<0,001

(1) Riesgo comparado con etiología glomerular (2) Riesgo comparado con transporte peritoneal medio-bajo/bajo. (3) Riesgo comparado con FGR<1 ml/min/1,73. (4) Riesgo comparado con PCRn < 1 gr/Kg/d.

6.4.- SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES ANÚRICOS:

Del total de 1180 pacientes del que se dispone de estudio de adecuación, 76 iniciaron tratamiento mediante DP en ausencia completa de diuresis residual, desarrollando anuria durante el seguimiento 266 pacientes más. El tiempo medio hasta la primera constatación de anuria en estos 342 pacientes fue de $15,35 \pm 15,72$ meses, con una mediana de 10 meses (0-77).

Al final del periodo de estudio, la evolución de los pacientes anúricos fue la siguiente: ciento cincuenta y tres pacientes habían fallecido (44,7%), 71 habían sido transferidos a HD (20,8%), 56 habían recibido un TxR (16,4%), 51 permanecían activos en DP (14,9%) y 11 habían sido trasladados (3,2%). La permanencia media en la técnica desde el diagnóstico de anuria fue de $14,7 \pm 23$ meses (0-145), siendo la supervivencia de los pacientes desde ese momento del 72% a 1 año, del 57% a 3 años y del 29% a 5 años (tabla XIV). Esto supone una media de supervivencia de 42,8 meses (IC 95%: 35 - 50,6 meses) y una mediana de 27 meses (IC 95%: 22,2 - 31,7). La tasa de mortalidad considerando el tiempo desde la primera constatación de anuria fue de 30,5 éxitus por cada 100 pacientes - años.

Tabla XIV: Supervivencia de los pacientes anúricos (desde el momento de constatar dicha anuria).

PERIODO	Pacientes que entran en el intervalo	Pacientes que salen del intervalo (*)	Éxitus	SUPERVIVENCIA (%)
12 MESES	342	111	80	72
24 MESES	151	36	28	57
36 MESES	87	14	21	42
48 MESES	52	7	11	32
60 MESES	34	8	3	29
72 MESES	23	7	4	23
84 MESES	12	1	3	17
96 MESES	8	0	2	13
108 MESES	6	1	1	11
120 MESES	4	0	0	11

(*) Éxitus, traslado, recuperación de función renal o trasplante renal

Las características principales de los pacientes anúricos y sus diferencias respecto a aquellos que no desarrollaron anuria se encuentran reflejadas en la tabla XV. En resumen, se trata de pacientes de mayor edad ($p < 0,001$), y con mayor porcentaje de mujeres con respecto al grupo de pacientes con FRR ($p < 0,001$). Los pacientes anúricos provienen además con mayor frecuencia de HD ($p < 0,001$), y por tanto, en ellos la DP ha sido elegida en menor medida como técnica electiva ($p < 0,001$). En cuanto a la comorbilidad, este grupo de pacientes presenta una menor incidencia de DM ($p = 0,036$), a pesar de lo cual presenta una comorbilidad global mayor ($p = 0,001$). De la etiología de su nefropatía, destacar un menor porcentaje de pacientes con nefropatía intersticial y un incremento de aquellos de causa vascular, comparado con aquellos pacientes que no desarrollaron anuria ($p < 0,001$). En cuanto a la técnica de DP, los

pacientes que desarrollaron anuria recibieron con mayor frecuencia tratamiento mediante DPA ($p < 0,001$)

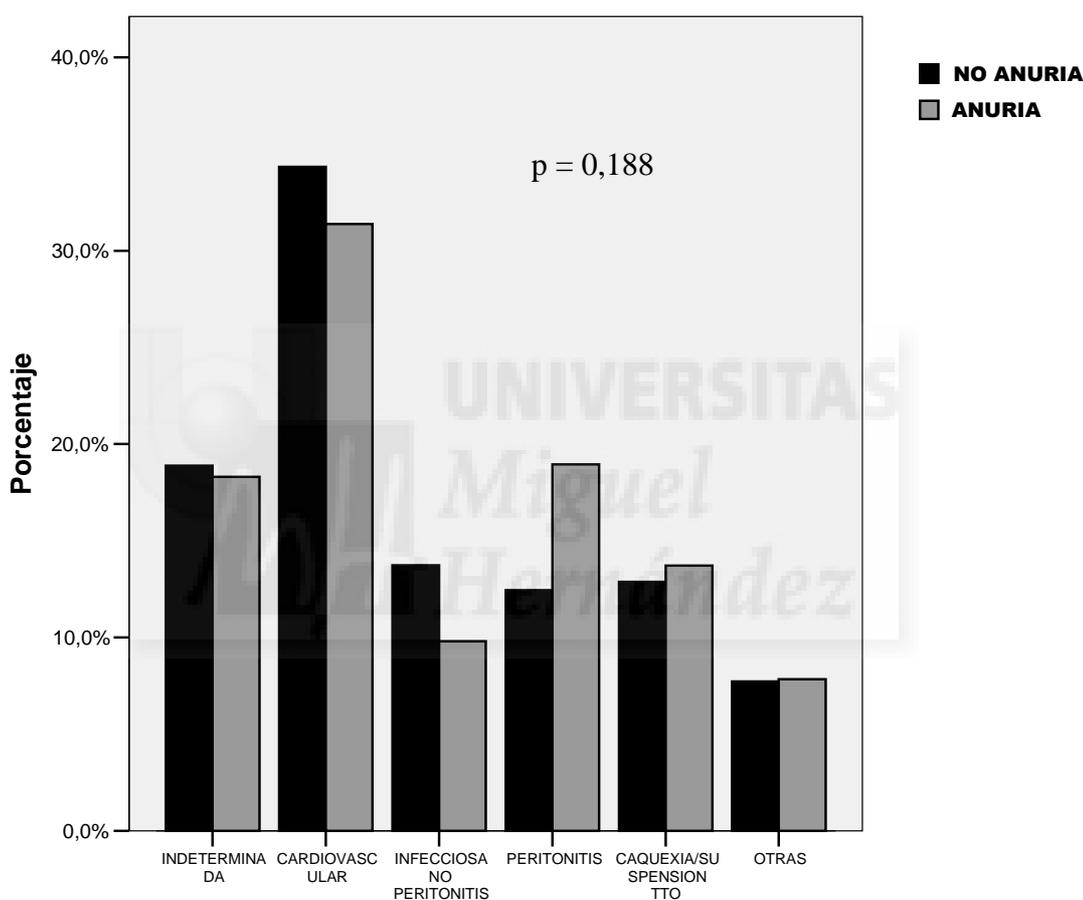
Tabla XV: Características de los pacientes que desarrollaron anuria respecto al resto de pacientes de los que se dispone estudio de adecuación.

	ANURIA (n=342)	NO ANURIA (n=838)	p
EDAD	56,31±17	51,5 ±16	<0,001
SEXO (varón)	174 (50,9%)	501 (59,8%)	<0,001
PERMANENCIA (meses)	33,12 ±26	23,8±20,2	0,005
PROCEDENCIA			<0,001
- Prediálisis	192 (56,1%)	732 (87,4%)	
- Hemodiálisis	136 (39,8%)	94 (11,2%)	
- Trasplante	14 (4,1%)	12 (1,4%)	
MOTIVO			<0,001
- Electiva	185 (54,1%)	640 (76,4%)	
- Acceso vascular	136 (39,8%)	97 (11,6%)	
- Indicación médica	53 (15,5%)	101 (12,1%)	
PERIODO			<0,001
- 1993-1995	82 (24%)	81 (9,7%)	
- 1996-2000	173 (50,6%)	323 (38,5%)	
- 2001-2005	87 (25,4%)	434 (51,8%)	
ETIOLOGIA IRC			<0,001
- Glomerular	92 (26,9%)	219 (26,1%)	
- Intersticial	55 (16,1%)	184 (22%)	
- N. diabética	40 (11,7%)	154 (18,4%)	
- Vascular	49 (14,3%)	100 (11,9%)	
- No filiada	106 (31%)	181 (21,6%)	
DIABETES MELLITUS			0,036
- No Diabetes	284 (83%)	642 (76,6%)	
- Diabetes tipo I	26 (7,6%)	101 (12,1%)	
- Diabetes tipo II	32 (9,4%)	95 (11,3%)	
COMORBILIDAD (ICD-M)	1,01±1,1	0,81±1	0,001
DPA	142 (41,5%)	169 (20,2%)	<0,001
lcodextrina	84 (24,6%)	175 (20,9%)	0,16

Causa de éxitus:

La figura 71 muestra las causas de éxitus de los pacientes anúricos y las compara con el resto de pacientes de los que se dispone de estudio de adecuación, no observándose diferencias significativas ($p = 0,188$).

Figura 71: Causas de éxitus de los pacientes anúricos en relación al resto

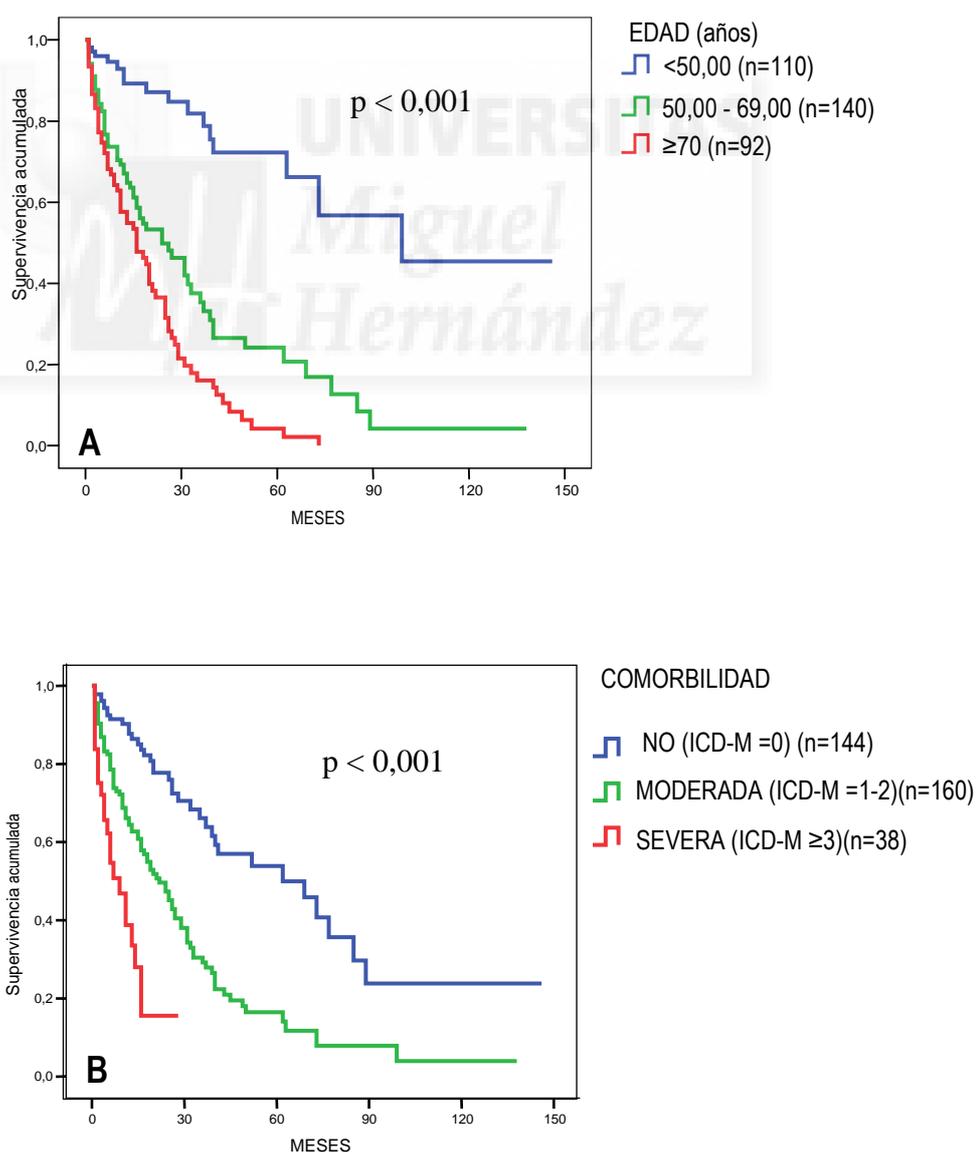


	INDETERMINADA	CARDIOVASCULAR	INFECCIOSA NO PERITONITIS	PERITONITIS	CAQUEXIA/SUSPENSION TTO	OTRAS	TOTAL
NO ANURIA	23 (16,5%)	51 (36,7%)	21 (15,1%)	13 (9,4%)	22 (15,8%)	9 (6,5%)	139 (100%)
ANURIA	28 (18,3%)	48 (31,4)	15 (9,8%)	29 (19%)	21 (13,7%)	12 (7,8%)	153 (100%)
TOTAL	51 (17,5%)	99 (33,9%)	36 (12,3%)	42 (14,4%)	43 (14,7%)	21 (7,2%)	292 (100%)

6.4.1.- Factores asociados a la supervivencia de los pacientes anúricos:

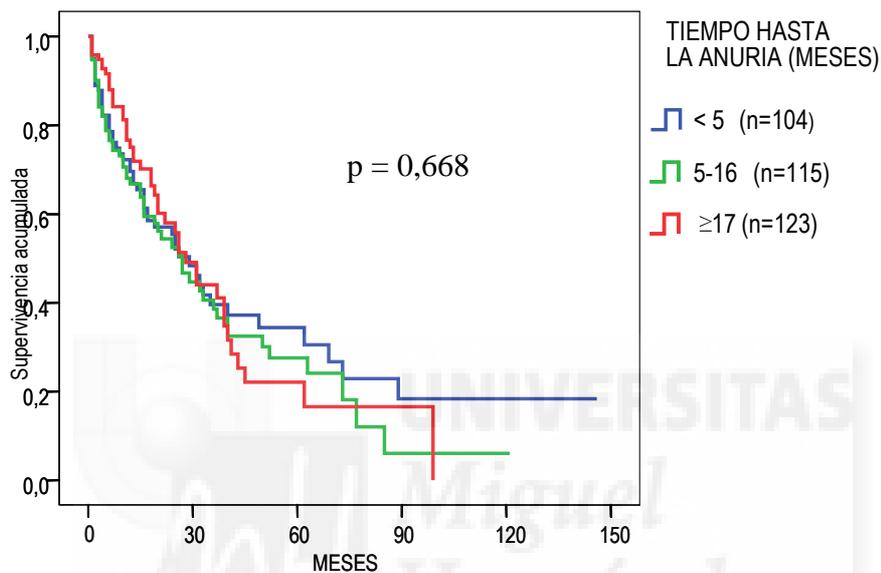
Para analizar la supervivencia de los pacientes anúricos vamos a atender exclusivamente al tiempo transcurrido desde la primera constatación de la anuria hasta el éxitus. Atendiendo al mencionado criterio, en los pacientes anúricos la edad ($p < 0,001$) y la comorbilidad ($p < 0,001$) siguen siendo factores con una clara asociación con la supervivencia (figura 72, A y B). Sin embargo, como ya sucedía en la muestra global, el sexo no parece asociarse a diferencias pronósticas ($p = 0,467$).

Figura 72: Supervivencia estimada de los pacientes anúricos según la edad (A) y la comorbilidad (B):



Por otro lado, destaca como la supervivencia de los pacientes desde el momento en que se convierten en anúricos es independiente del tiempo que ha transcurrido desde el inicio de tratamiento con DP hasta la pérdida de la diuresis residual ($p= 0,668$)(figura 73).

Figura 73: Supervivencia estimada de los pacientes anúricos según el tiempo transcurrido hasta la pérdida de la función renal residual.



Además, así como hemos visto que el hecho de que un paciente procediera de prediálisis, HD o TxR se asociaba a una supervivencia diferente desde su entrada en DP, dichas diferencias desaparecen a partir de que el paciente pierde la FRR, siendo la supervivencia similar independientemente de que hayan recibido o no TRS previamente ($p = 0,436$)(figura 74). Sin embargo, los pacientes en los cuales la técnica de DP ha sido electiva siguen presentando una mejor evolución tras la pérdida de la FRR, en relación a aquellos en los que la decisión de iniciar DP ha derivado de problemas de acceso vascular y/o indicación médica ($p = 0,001$) (figura 75), diferencias que, sin embargo, desaparecen en el estudio multivariante (tabla XVI).

Figura 74: Supervivencia estimada de los pacientes anúricos según su procedencia.

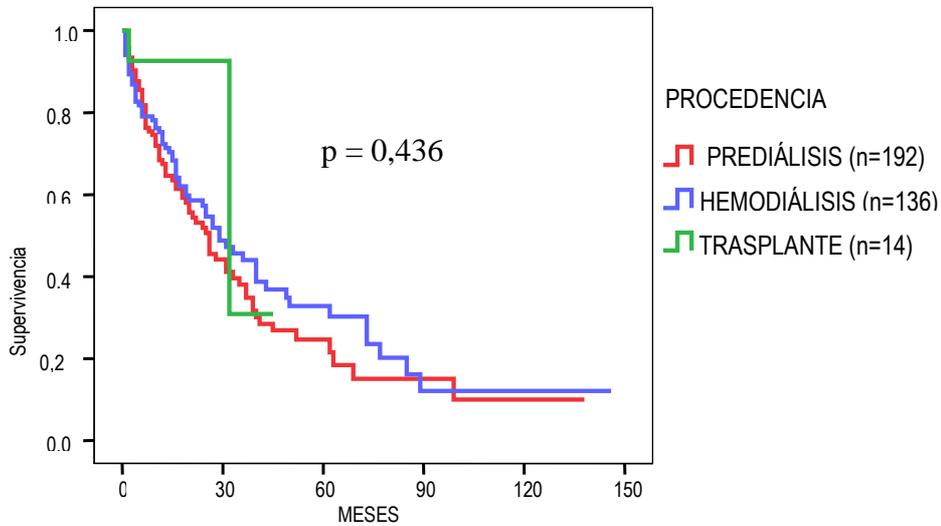
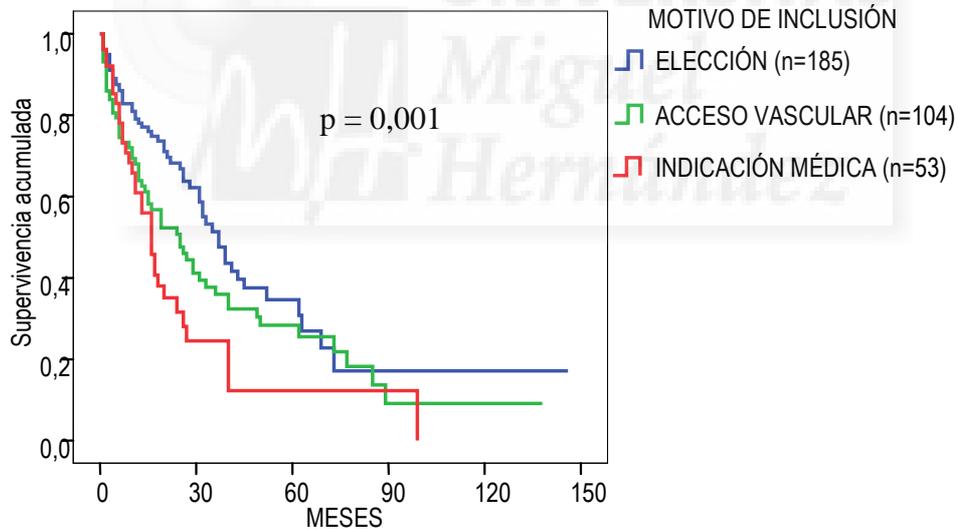


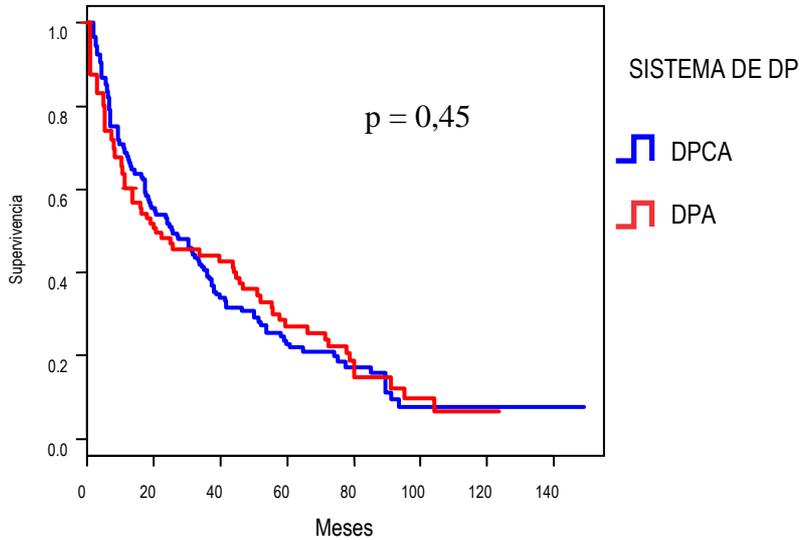
Figura 75 Supervivencia estimada de los pacientes anúricos según el motivo para elegir la técnica de DP.



Si atendemos a la técnica de DP utilizada, observamos como en nuestra serie de pacientes anúricos tampoco se han observado diferencias estadísticamente significativas ni entre aquellos que han seguido tratamiento mediante DPCA y aquellos con DPA (HR 1,64; IC 95%: 0,80 -1,64; $p = 0,45$)(figura 76), ni en aquellos pacientes que han recibido soluciones de icodextrina (HR 1,15; IC 95% 0,718 -1,83; $p = 0,56$).

Figura 76: Supervivencia estimada de los pacientes anúricos según la técnica de

DP. Análisis para variables cambiantes en el tiempo:



Tampoco se han podido objetivar diferencias de supervivencia a partir del momento de la anuria ni en función de la dosis de diálisis administrada ni en función del tipo de transporte peritoneal. Así, la probabilidad de éxitus en el caso de los pacientes con Kt/V peritoneal superior a 1,7 no fue significativamente inferior a la de aquellos con Kt/V inferior (HR igual a 0,78; IC 95%: 0,52 - 1,16; $p = 0,22$)(figura 77). Tampoco la supervivencia de los pacientes con transporte medio-alto/alto fue inferior en relación a los transportadores medio-bajo/bajos (HR 1,10; IC 95%: 0,72-1,68; $p = 0,65$)(figura 78).

Figura 77: Supervivencia estimada de los pacientes anúricos según el Kt/V peritoneal. Análisis para variables cambiantes en el tiempo.

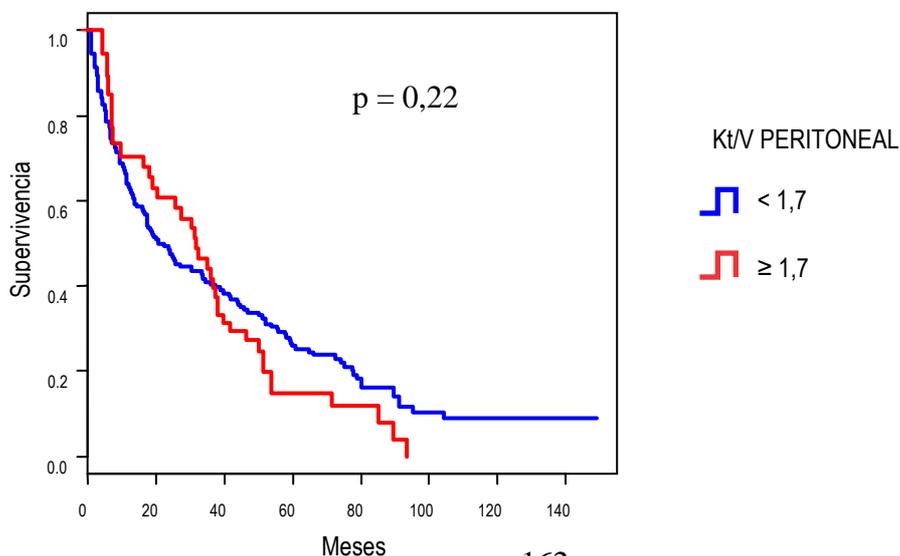
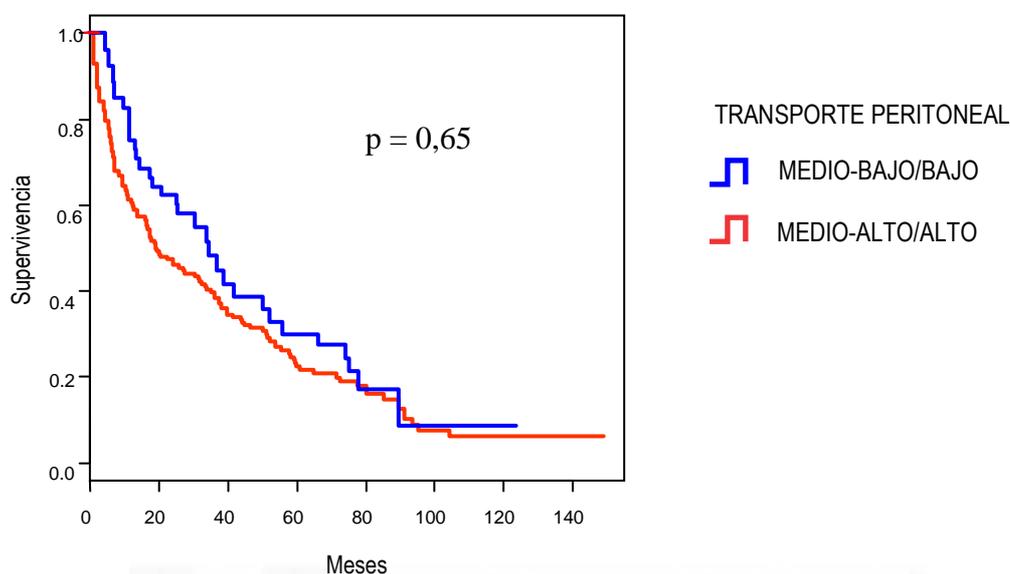


Figura 78: Supervivencia estimada de los pacientes anúricos según la permeabilidad peritoneal. Análisis para variables cambiantes en el tiempo.

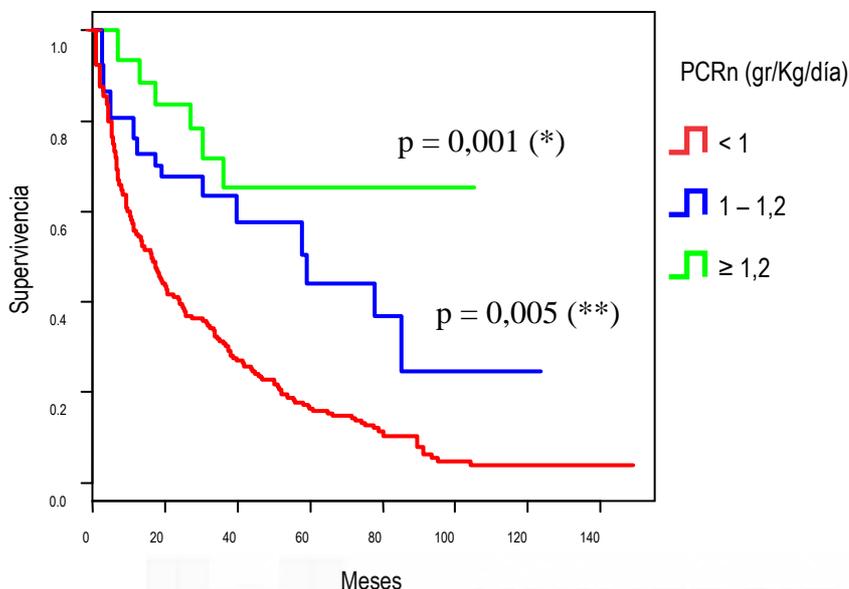


Por último, la ingesta proteica estimada por la PCRn sí se asoció en el estudio univariante con la mortalidad de los pacientes anúricos en DP, con un HR igual a 0,44 para los valores de PCRn entre 1 - 1,2 gr/Kgr/día (IC 95%: 0,24 - 0,78; $p = 0,005$) y con un HR igual a 0,26 para PCRn $\geq 1,2$ gr/Kgr/día (IC 95%: 0,11 - 0,59; $p = 0,001$), tomando como referencia una PCRn inferior a 1 gr/Kgr/día (figura 79). Estas diferencias, sin embargo, desaparecerán en el estudio multivariante (tabla XVI).

En la tabla XVI podemos observar el modelo multivariante de supervivencia de los pacientes desde la pérdida de la FRR. En él apreciamos como las variables asociadas a la supervivencia de los pacientes anúricos son la edad, la comorbilidad y la incidencia de peritonitis. Es decir, no hemos objetivado en nuestra serie ninguna variable específica que se asocie a la supervivencia exclusivamente desde la pérdida de la FRR (tabla XVI).

Figura 79: Supervivencia estimada de los pacientes anúricos según la PCRn.

Análisis para variables cambiantes en el tiempo.



(*) Diferencias entre PCRn ≥ 1,2 y PCRn < 1.

(**) Diferencias entre PCRn 1 – 1,2 y PCRn < 1.

Tabla XVI: Modelo multivariante de supervivencia de los pacientes anúricos

según regresión de Cox

	HR	IC 95%	p
EDAD (1)			
50-59 años	3,73	1,80-7,75	<0,001
60-69 años	4,00	2,01-7,97	<0,001
≥ 70 años	4,89	2,56-9,34	<0,001
MOTIVO (2)			
ACCESO VASCULAR	1,15	0,74-1,80	0,53
INDICACIÓN MÉDICA	1,17	0,67-2,04	0,57
COMORBILIDAD (3)			
ICD-M = 1-2	2,09	1,31-3,32	0,001
ICD-M ≥ 3	4,30	2,09-8,87	<0,001
PCRn (4)			
1-1,2 gr/Kg/d	0,60	0,31-1,15	0,12
≥ 1,2 gr/Kg/d	0,70	0,29-1,67	0,42
PERITONITIS (por episodio)	2,32	1,47-3,67	0,002

(1) Riesgo comparado con edad <50 años. (2) Riesgo comparado con técnica electiva. (3) Riesgo comparado con IDM=0 (no comorbilidad). (4) Riesgo comparado con PCRn < 1 gr/Kg/d.



7.- DISCUSIÓN.



El número de pacientes estudiados y el tiempo total de seguimiento convierten al presente trabajo en el estudio más amplio realizado hasta la fecha en nuestro país sobre la supervivencia de los pacientes y de la técnica de DP. Se trata además de pacientes incidentes, a diferencia de otros trabajos (72, 73, 82, 87, 89, 97, 100, 108, 113, 124, 126), y, aunque el diseño del análisis es retrospectivo, la totalidad de los datos analizados ha sido incluida en el registro prospectivamente y de forma sistemática, lo que le infiere un mayor rigor (175,176). Además, incluye un importante número de pacientes con un periodo de seguimiento muy largo (342 pacientes con más de 3 años y 125 pacientes con más de 5 años de permanencia en DP al cierre del estudio), algo excepcional hasta la fecha.

7.1.- La supervivencia de los pacientes en diálisis peritoneal:

Nuestro estudio revela una excelente supervivencia de los pacientes en nuestro entorno que alcanza el 91, 81, 72 y 52% a 1, 2, 3 y 5 años respectivamente (tabla VI y figura 10). Estos resultados son superponibles a los descritos en series procedentes de Suecia (94,9%, 83% y 63,5% a 1,2 y 3 años)(125), Corea (91,1%, 86,4% y 72,6% a 1,2, y 3 años) (125), China (90, 79, 71 y 64% a 1,2,3 y 5 años) (146), Canadá (90, 79, 72 y 61% a 1, 2, 3 y 5 años)(146) y Holanda (84% a 2 años)(115) y únicamente se ven superados por los resultados de supervivencia publicados recientemente en Turquía (96,9%, 83,8%, 68,8%, 50,2% y 40,7% a 1, 3, 5, 8 y 10 años, respectivamente)(152). Por otro lado, nuestra serie revela una supervivencia de los pacientes en nuestro entorno superior a la descrita en Estados Unidos, donde la supervivencia en DP se sitúa entre el 82 - 86% a 1 año, 69 - 75% a 2 años, y 57 - 65% a 3 años, dependiendo del periodo evaluado y la procedencia de los pacientes (118, 135). Resultados similares se han

descrito en Portugal (82, 64, y 50% a 1, 3 y 5 años) (137). En Francia también se observan resultados claramente inferiores a los de nuestra serie, con supervivencia del 80 y 63% a 1 y 2 años, respectivamente, aunque con la peculiaridad de que en ese país la disponibilidad de enfermería domiciliaria hace que el porcentaje de pacientes en DP de edad mayor a 70 años alcance el 55%, frente al 15,7% objetivado en el presente estudio (139). Es importante destacar este hecho porque, como no podía ser de otra manera, la edad es uno de los marcadores más importantes de la supervivencia de los pacientes en DP (figura 13 y tablas IX y X), y su análisis puede explicar en gran medida muchas de las diferencias detectadas entre los diferentes estudios en cuanto a supervivencia se refiere. Así, la edad media de la población de nuestro estudio fue $52,9 \pm 16,3$ años, similar a la de la población incluida en el estudio CANUSA (71) y en otras series procedentes de EEUU (118, 135), así como comparable a la de la mayoría de los países con similar supervivencia (115, 125, 146). Esta edad media, sin embargo, es claramente superior a la de población en DP en Turquía, donde ya hemos visto que se objetivaban los mejores resultados en cuanto a supervivencia se refiere tanto a corto como a largo plazo (99,152). En consonancia con la práctica totalidad de estudios publicados, la supervivencia de hombres y mujeres en nuestra serie fue similar (63-159) (figura 14).

Conviene destacar que los resultados de supervivencia de los pacientes en DP en nuestro entorno vienen acompañados de una supervivencia de la técnica excelente, incluso superior a la supervivencia de los pacientes (figura 10). Este hecho indicaría que los buenos resultados obtenidos no se producirían a expensas de un incremento de los pacientes transferidos a HD. En este sentido conviene destacar como tanto en los estudios CANUSA (71) y NECOSAD-2 (115) como en el registro francés de DP (139), la supervivencia de los pacientes fue claramente superior a la de la técnica, indicando un

importante fracaso precoz de la técnica que potencialmente podría absorber un aumento de la mortalidad, en el supuesto de que algunos de estos pacientes transferidos a HD lo hicieran por su mala situación clínica.

Nuestro trabajo demuestra por primera vez en nuestro país una disminución de la mortalidad de los pacientes en DP a lo largo de los últimos años, y especialmente en el periodo 2001-2005 (figura 15). Este aspecto, que ya había sido observado con anterioridad en Canadá en el periodo 1981-1997 (93), en EEUU en el periodo 1999 - 2001 (118), y en Corea a partir del periodo 1992 - 2005 (143), no había sido demostrado todavía en nuestro entorno. En el único estudio realizado en España hasta la fecha para evaluar la potencial mejora de resultados de supervivencia a lo largo del tiempo, no se objetivaron diferencias significativas en el periodo 1986 - 1994, a pesar de coincidir dicho estudio con la introducción de los sistemas de desconexión y la DPA (74). Nuestro estudio muestra que se ha tenido que esperar más tiempo para poder demostrar una mejora en la supervivencia de los pacientes en DP. Así, se objetiva una progresiva reducción de la mortalidad que es poco significativa entre el periodo 1993 - 1995 y el periodo 1996 - 2000 (de 14,75 éxitos/100 pacientes - años a 13,73 éxitos/100 pacientes - años, respectivamente) pero que prácticamente cae a la mitad en el periodo 2001 - 2005 (7,11 éxitos/100 pacientes - años). Las causas de dicha mejoría de los resultados de mortalidad son probablemente múltiples y complejas, pero posiblemente tengan relación con el descenso continuado en las tasas de peritonitis (figura 2) y el progresivo incremento del porcentaje de pacientes que inician tratamiento mediante DP como técnica electiva (figura 17), lo que se traduce en una tendencia al reclutamiento de pacientes más jóvenes y con menor comorbilidad (figura 1). Precisamente, dicho progresivo incremento de los pacientes que inician DP como técnica electiva a lo largo del periodo de seguimiento supone una prueba de la consolidación de la DP en nuestro

país como una opción terapéutica dentro del tratamiento integral de la ERC en su estadio V, más allá de los conceptos iniciales que la consideraban como una opción a tener en cuenta básicamente en los pacientes en los que la HD no era factible por uno u otro motivo. Esta misma experiencia ha sido descrita en Portugal, si bien en este país la indicación electiva de DP sigue siendo minoritaria (137). Este hecho es importante porque en nuestra serie se ha podido objetivar que los pacientes que inician DP como técnica electiva presentan una mayor supervivencia en relación a aquellos en los que la indicación se ha realizado por ausencia de acceso vascular para HD o por otras causas médicas, no existiendo diferencias entre la supervivencia de los pacientes de estos dos últimos grupos en el análisis univariante (figura 18). El análisis multivariante tras ajustar el riesgo de mortalidad por la edad, la comorbilidad, la incidencia de peritonitis y la FRR confirmará a la indicación de DP por ausencia de acceso vascular como una variable independiente asociada a la mortalidad, algo que no ocurrirá con la indicación por otras causas médicas. Este hallazgo podría sugerir que independientemente de la comorbilidad que presentaran al inicio de DP, los pacientes remitidos por ausencia de acceso vascular presentarían una mayor potencialidad para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares durante el seguimiento. En este sentido, recientemente se ha publicado otro estudio con una cohorte de 489 pacientes pertenecientes a varias unidades de DP de la región centro de España en la que se ha comunicado también un incremento del riesgo de muerte asociado a la indicación “forzada” de la DP en relación con la indicación electiva, con resultados también ajustados a la edad y a la comorbilidad (159). Por último, el hecho de diferenciarse en cuanto a supervivencia no supone que existan diferencias en cuanto a las causas de muerte entre los pacientes con indicación electiva de DP y el resto, siendo en los tres grupos la causa cardiovascular la más frecuente y en similares proporciones (datos no mostrados).

La influencia de la procedencia de los pacientes en su supervivencia no ha sido muy analizada en la literatura. En una serie de Guo y colaboradores con tres cohortes de pacientes en DP que sumaban más de 30.000 pacientes en EEUU, se objetivó una mayor supervivencia de los pacientes procedentes de prediálisis en relación con aquellos con un periodo previo en HD, si bien la mayor supervivencia correspondió a aquellos pacientes procedentes de un TxR fallido, en resultados no ajustados ni por su edad ni por su comorbilidad (118). Esta ventaja en cuanto a supervivencia de los pacientes cuyo primer TRS es la DP se confirmó posteriormente en un estudio más reciente del mismo país (135). Nuestra serie también muestra una superior supervivencia de los pacientes procedentes de prediálisis en relación con aquellos con un periodo previo de TRS (figura 16), aunque el análisis multivariante demuestra que dicha diferente evolución depende de otras variables como la edad, la comorbilidad y la FRR (tabla IX y X). Los resultados de dicho análisis multivariante sugerirían por tanto que el tiempo previo en TRS no jugaría directamente un papel en la supervivencia, aunque si lo haría a través de una mayor comorbilidad al inicio y una inferior FRR en los pacientes procedentes de HD y/o TxR. Esta hipótesis es sugerida asimismo por el hecho constatado en nuestro trabajo de que las diferencias en cuanto a supervivencia de los pacientes en función de su procedencia desaparecen a partir de la pérdida de la FRR (figura 73). En relación a los pacientes que inician DP después de un TxR fallido, llama la atención de entrada que este grupo de pacientes sólo constituye el 2% del total de la población a estudio. Sin embargo, este porcentaje es totalmente superponible al 1.7% objetivado en EEUU (118) y probablemente traduce cierta reticencia de los nefrólogos a recomendar esta técnica después de que se llegue a la disfunción crónica terminal del injerto renal. Esta posibilidad ya ha sido comentada con anterioridad y ha sido atribuida a la preocupación existente ante el potencial incremento del riesgo de infecciones que puede suponer el

mantenimiento de la medicación inmunosupresora para preservar la diuresis residual (136). Sin embargo, la evidencia actual indica que el pronóstico de estos pacientes es similar al del resto de pacientes y que depende sobre todo del resto de factores asociados a la supervivencia (136, 177-179). En cualquier caso, nuestra serie no puede aportar ninguna información adicional a este respecto precisamente por el insuficiente número de pacientes que impide cualquier significación estadística.

7.1.1.- El papel de la comorbilidad:

El primer estudio importante que demostró la importancia de la comorbilidad presente al inicio de tratamiento en la supervivencia de los pacientes en DP fue publicado por Gokal y col. en 1987 (63). En este estudio, realizado de forma prospectiva con 610 pacientes incidentes en DP, se pudo constatar que los pacientes con peor pronóstico en DP eran aquellos mayores de 60 años, con patología cardiovascular o DM (63). En nuestro estudio, la potencial asociación de la comorbilidad con la supervivencia de los pacientes en DP ha sido evaluada de dos formas. Inicialmente, hemos valorado la asociación de cada patología presente al inicio de tratamiento con la supervivencia de los pacientes tanto de forma univariante como mediante análisis multivariante incluyendo todas las patologías presentes en un mismo paciente y la edad. De esta forma hemos podido depurar las probables interacciones entre las diferentes comorbilidades y determinar el riesgo de cada una de ellas de manera independiente de la edad del paciente. Con los resultados de dicho análisis multivariante hemos realizado un índice de comorbilidad (ver métodos) que hemos empleado posteriormente para valorar el papel de la comorbilidad en su conjunto.

La asociación negativa de la DM con la supervivencia de los pacientes en DP ha sido ampliamente demostrada en múltiples trabajos (71, 83, 86, 89, 90, 96, 97, 107, 109,

113, 126, 127, 129, 151, 153, 159, 180) y ha sido atribuida generalmente a su peor pronóstico cardiovascular (153). La DM no sólo constituye ya la primera causa de enfermedad renal primaria en pacientes incidentes que requieren TRS en España (12), sino que además supone una comorbilidad esencial en muchos pacientes que han iniciado TRS por otra causa. Así, en nuestra serie se diagnosticaron un total de 338 pacientes diabéticos (173 pacientes DM tipo I y 165 pacientes DM tipo II) que constituyeron un 22,3% del total, pero sólo en 260 de ellos la enfermedad renal primaria se atribuyó a nefropatía diabética. Si consideramos a los pacientes diabéticos en conjunto, el estudio univariante reveló una menor supervivencia de estos pacientes en relación al resto de pacientes no diabéticos, con diferencias muy significativas ($p < 0,001$) (figura 20), en consonancia con la mayoría de estudios previos (71, 83, 86, 89, 90, 96, 97, 107, 109, 113, 126, 127, 129, 151, 153, 159, 180). El hecho de que la presencia de DM se mantenga como factor asociado a la mortalidad tras el ajuste por el resto de la comorbilidad presente al inicio de DP nos confirma que se trata de un factor de riesgo por sí mismo, que traduce probablemente el mayor riesgo del paciente diabético a desarrollar patología cardiovascular de novo durante su estancia en TRS, algo que se ha demostrado ocurre con mayor frecuencia y severidad que en el paciente no diabético (181).

Son pocos los trabajos que se han ocupado de analizar la supervivencia del paciente según el tipo de DM con resultados hasta el momento muy limitados por el insuficiente poder estadístico de la muestra resultante de dividir los pacientes diabéticos en tipo I ó II (109, 153, 180). En todos ellos son los pacientes diabéticos tipo II los que han presentado la menor supervivencia (109, 153, 180). Sin embargo, el impacto de la DM tipo I en la supervivencia está peor establecida. Así, tanto en el análisis de la población diabética perteneciente al estudio CANUSA (180), como en el análisis de los

163 pacientes diabéticos del propio registro “Levante” hasta el año 1999, no se pudo demostrar un peor comportamiento en términos de supervivencia de los pacientes diabéticos tipo I respecto a los no diabéticos, aunque sí se demostró una mayor mortalidad de este grupo en el primer año de tratamiento (109). En nuestra serie, el estudio univariante confirma el peor comportamiento en cuanto a supervivencia de los pacientes diabéticos tipo II, con supervivencia del 85, 69 y 54% a 1, 2 y 3 años respectivamente, con diferencias estadísticamente muy significativas en relación a aquellos no diabéticos (supervivencia del 92, 84 y 73% a 1, 2 y 3 años, respectivamente ($p < 0,001$))(figura 21). Sin embargo, a diferencia de lo publicado con anterioridad, los pacientes con DM tipo I alcanzaron también una menor supervivencia tanto a corto como a medio plazo (88, 78 y 71% a 1, 2 y 3 años, respectivamente) respecto al grupo de pacientes no diabéticos. Aunque las diferencias en el análisis univariante no alcanzaban la significación estadística ($p = 0,19$)(figura 21), tras ajustar el riesgo de éxitus por la edad y el resto de la comorbilidad mediante estudio multivariante, pudimos observar que la presencia de DM tipo I sí aparecía claramente asociada a la supervivencia de los pacientes con un HR igual a 2,04 (IC 95%: 2,14 - 4,45; $p < 0,001$), incluso superior al objetivado para los diabéticos tipo II (HR 1,39; IC 95: 1,05 - 1,84; $p = 0,02$) (tabla VII). Probablemente ese mayor riesgo asociado a la DM tipo I sugiere que la menor edad de estos pacientes condiciona una menor presencia de comorbilidad cardiovascular al inicio de DP pero una importante potencialidad para su desarrollo durante su estancia en la técnica. En los diabéticos tipo II, por el contrario, la comorbilidad cardiovascular ya está en gran medida presente al inicio de tratamiento y por tanto ya actúa como una variable independiente sobre la supervivencia, reduciéndose notablemente el riesgo asociado a la presencia de DM tipo II al incluirla en el análisis multivariante. En este sentido, es interesante reseñar que una vez ajustada

por la edad y el resto de la comorbilidad, el aparente menor riesgo de muerte asociado a la DM tipo I respecto a la DM tipo II objetivada en el análisis univariante desaparece. Es decir, la peor supervivencia de los diabéticos tipo II frente a los diabéticos tipo I resulta de su mayor edad y de la presencia ya al diagnóstico de comorbilidad cardiovascular, en sintonía con lo expuesto recientemente por Fang y colabores (153).

Al igual que la presencia de ERC está considerada actualmente un factor de riesgo independiente para el desarrollo de patología cardiovascular (2, 182) se acepta que esta última es en gran medida la que va a marcar el pronóstico del paciente en TRS en general y en DP en particular (183, 184). Así, se estima que, al menos en EEUU, la población en diálisis presenta un riesgo entre 10 y 20 veces superior de morir por complicaciones cardiovasculares que la población general, una vez ajustado el riesgo por la edad, el sexo y la raza (181, 185). Dicho incremento del riesgo de muerte cardiovascular es todavía mayor en los pacientes más jóvenes, multiplicándose por 100 en la población en diálisis menor de 45 años en relación con el resto de la población (185). Por todo ello, la causa principal de éxitus en la mayoría de los registros de pacientes en TRS es la cardiovascular, pudiendo llegar a constituir hasta el 50% del total (185). Si bien en nuestra serie el porcentaje de muerte cardiovascular no es tan elevado (33,2% del total), aún así constituye la primera causa de muerte. Teniendo en cuenta que en el 18,7% de los pacientes fallecidos del registro “Levante” la causa de éxitus no fue determinada, es probable que el porcentaje real de mortalidad cardiovascular se acerque más a dichas cifras. Por todo ello, parece lógico pensar que la presencia de patología cardiovascular al inicio de DP debe ser un importante indicador de supervivencia, como se pone de manifiesto en nuestra serie y en la mayoría de las series publicadas con el suficiente poder estadístico (71, 82, 83, 90, 91, 96, 97, 109, 113, 127, 129, 143, 152, 159).

En nuestra serie, 509 de los 1515 pacientes analizados presentaban alguna comorbilidad cardiovascular al inicio de tratamiento (33,6% del total), siendo estos mayoritariamente hombres (331, un 65% del total). Esta elevada prevalencia está relacionada en gran medida con la edad avanzada de un importante porcentaje de la población estudiada, pero a ella contribuyen otros múltiples factores. Por un lado, se trata de factores comunes a la población general, tales como la HTA, la hiperlipidemia, la DM, el consumo de tabaco o el sedentarismo (183). Por otro, existen factores generales a la población pero que se encuentran modificados por la situación de uremia, tales como el aumento de los niveles de proteína C reactiva (PCR) (83, 186-188), la hiperhomocisteinemia (186, 187, 189), y el incremento de los niveles de Lipoproteína (a) (187). Por último, hay otros factores exclusivos de los pacientes con ERC avanzada que contribuyen a la mencionada alta prevalencia de comorbilidad cardiovascular, tales como la anemia nefrótica, las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo, el incremento del stress oxidativo o la acidosis metabólica (183, 190).

Según la clasificación de la patología cardiovascular descrita en la actualización del año 2006 de las guías DOQI en el ámbito de la ERC estadio V (191), se ha dividido la comorbilidad cardiovascular en nuestro estudio en cuatro entidades: 1-cardiopatía, que incluye infarto de miocardio, pericarditis, enfermedad cardíaca aterosclerótica, miocardiopatía, enfermedad valvular cardíaca e insuficiencia cardíaca congestiva; 2-arritmia; 3-ECV; 4- EVP. Todas estas patologías han demostrado en nuestro estudio una asociación muy significativa con la supervivencia tanto en el estudio univariante como en el multivariante (figuras 22 - 25, tabla VII), lo que indicaría que la asociación de cada una de ellas con la supervivencia de los pacientes es independiente de la presencia de las demás y de la edad del paciente. Es por esta razón que todas ellas

fueron incluidas para la elaboración del índice de comorbilidad (ICD-M) con el mismo peso específico (ver métodos).

El impacto específico de la existencia de cardiopatía al inicio de tratamiento en la supervivencia de los pacientes en diálisis es bien conocido (192, 193). En un estudio prospectivo realizado con 433 pacientes en TRS de los cuales el 39% recibía DP, la presencia de cardiopatía isquémica prediálisis significó un incremento del 88% en el riesgo de muerte, independientemente de la edad y del diagnóstico de DM (192). Sin embargo, al incluir en el modelo la presencia de insuficiencia cardiaca como variable, la asociación de la cardiopatía isquémica con la supervivencia perdió la significación, interpretando los autores que el impacto adverso de la cardiopatía isquémica se ejercía a través del desarrollo de esta última (192). En otro estudio realizado sobre la misma serie de pacientes se pudo demostrar asimismo que un mayor grado de hipertrofia y de dilatación del ventrículo izquierdo al inicio de tratamiento se asociaba a una inferior supervivencia (193). Similares resultados se pusieron de manifiesto específicamente en pacientes en DP en un estudio más reciente en el que además se demostró por primera vez en este colectivo la asociación de los niveles séricos basales de péptido natriurético cerebral con el desarrollo de insuficiencia cardiaca, los eventos cardiovasculares y la supervivencia de los pacientes (144).

Partiendo de las limitaciones que supone en nuestro estudio la carencia de estudios diagnósticos específicos, es significativa la asociación que presentan los antecedentes de arritmia cardiaca con la supervivencia incluso tras ajustar el riesgo con el diagnóstico de cardiopatía (HR 1,41; IC 95%: 1,068 - 1,875; $p = 0,01$). De hecho, los pacientes que presentan antecedentes de arritmia cardiaca al iniciar DP son los que presentan la supervivencia más baja en el estudio univariante en relación con el resto de los pacientes con patología cardiovascular (figura 24), con una mediana de

supervivencia estimada de 27 meses, frente a la mediana de 37, 41 y 44 meses de supervivencia en aquellos pacientes con ECV, EVP y cardiopatía, respectivamente. Así como el impacto de las arritmias en la supervivencia de los pacientes en tratamiento mediante HD ha sido ampliamente documentado (194, 195), existe mucha menos información sobre el papel que su presencia al inicio de tratamiento pueda jugar en el pronóstico del paciente en DP. A pesar de ello, desde los comienzos de la aplicación clínica de la técnica, la DP se ha considerado un tratamiento potencialmente menos arritmogénico que la HD, y como tal, especialmente recomendado para los pacientes con mayor riesgo de desarrollarlas (196, 197). Esta supuesta ventaja de la DP respecto a la HD en cuanto a su potencial arritmogénico se ha atribuido sobre todo a la menor tendencia de los pacientes en DP a desarrollar hipertrofia ventricular izquierda y a la ausencia en esta técnica de cambios bruscos de la volemia y del equilibrio electrolítico (198, 199). Aún así, en sintonía con nuestros resultados, el estudio “Missouri” de DP realizado sobre una cohorte de 191 pacientes en DP ya demostró la asociación significativa de la presencia de arritmias al inicio de tratamiento con la supervivencia de los pacientes, con resultados también ajustados por la presencia de cardiopatía concomitante (127). Además, un estudio basado en el registro USRDS (United States Renal Data System) que incluía 3374 pacientes de los cuales 1662 recibían tratamiento mediante DP, demostró un significativo incremento de la mortalidad en todos aquellos pacientes ingresados por fibrilación auricular (FA), si bien el riesgo específico de los pacientes en DP no aparecía reflejado en el trabajo (197).

En relación con el resto de comorbilidad cardiovascular, el impacto de la EVP y/o ECV prediálisis en el pronóstico del paciente que recibe TRS se ha puesto recientemente en evidencia en un trabajo sobre el impacto de la comorbilidad realizado con 15.571 pacientes procedentes de cinco países europeos (169). En este estudio, el HR

de mortalidad ajustado a la edad, el sexo, el país y la modalidad de tratamiento fue de 1,40 y de 1,41 para la EVP y la ECV, respectivamente (169), en línea con los resultados objetivados en nuestro trabajo con pacientes exclusivamente en DP (HR igual a 1,45 y 1,55, respectivamente; tabla VII). Precisamente, son escasos los trabajos que han evaluado específicamente la asociación de la EVP y la ECV con la supervivencia en este grupo particular de pacientes, ya que habitualmente ambas han sido valoradas de forma genérica dentro de la patología cardiovascular y/o formando parte de índices de comorbilidad. Tan sólo el referido estudio “Missouri” especificaba en sus resultados el impacto de ambas entidades sobre la mortalidad de los pacientes, encontrando una asociación significativa con la supervivencia en el caso de la EVP ($p = 0,01$), pero no de la ECV ($p = 0,12$), una vez ajustado el riesgo con la edad (127). Una vez más, encontramos más información procedente de la población que recibe HD. Así, en el estudio DOPPS se pudo demostrar un incremento del riesgo de mortalidad tanto global como cardiovascular asociado al diagnóstico de EVP prediálisis (HR igual a 1,36, y HR igual a 1,43, respectivamente), independientemente de la edad y del resto de comorbilidad (200). Por último, en un estudio realizado en España con 73 pacientes con ERC estadio IV y V no en diálisis, la estimación de la presencia de enfermedad arteriosclerótica precoz a través del índice brazo-tobillo y del índice de resistencia de la arteria cerebral media por doppler transcraneal demostró una importante asociación con la supervivencia de los pacientes a 5 años (201).

Previamente hemos comentado el papel conocido de la dislipemia y de la HTA en la patogenia de las enfermedades cardiovasculares y por tanto, potencialmente, en la supervivencia de los pacientes en DP. En lo relativo a la dislipemia, en nuestra serie no hemos encontrado relación directa de la presencia de este antecedente clínico y la supervivencia de los pacientes (figura 34). Con las limitaciones que supone la ausencia

de determinaciones analíticas y de información sobre el uso de medicación hipolipemiente en nuestro estudio, lo cierto es que hasta la fecha el potencial papel de la dislipemia en la supervivencia de los pacientes en el ámbito de la DP está sujeto a importante controversia. En el estudio más completo publicado a tal efecto hasta la fecha, se objetivó una “paradójica” menor supervivencia de los pacientes con niveles de colesterol ≤ 125 mg/dl independientemente del uso de medicación hipolipemiente (138), algo ya descrito en pacientes en HD y atribuido básicamente a la malnutrición (202). Sin embargo, sí se observó una menor supervivencia en aquellos pacientes con niveles más elevados de triglicéridos, entre 201 - 300 mg/dl, en relación a aquellos con niveles entre 101 y 200 mg/dl (138). Por otro lado, el mismo grupo ha publicado posteriormente la asociación del tratamiento mediante estatinas con una reducción de la mortalidad en pacientes en DP con diferencias estadísticamente significativas en varios subgrupos de pacientes, tales como aquellos con cifras de colesterol total ≥ 226 mg/dl, aquellos con índice de comorbilidad de Charlson >2 o aquellos diagnosticados de DM (145). En cualquier caso, sea por las múltiples interacciones entre la dislipemia, la comorbilidad, la inflamación y la malnutrición, o por el efecto que la medicación hipolipemiente y especialmente las estatinas ejercen sobre todos estos factores, lo cierto es que el impacto real de la dislipemia en la supervivencia de los pacientes en DP está todavía por dilucidar.

También existe importante controversia en relación al impacto de los niveles de tensión arterial (TA) en la supervivencia de los pacientes en TRS (203). Así, en los pacientes en HD existen diversas evidencias que sugerirían que la relación entre la TA postdiálisis y la mortalidad cardiovascular presentaría una morfología en “U”, caracterizada por un incremento de la mortalidad tanto en aquellos pacientes con TA en el rango alto como en aquellos con TA en el rango bajo, objetivando la mayor

supervivencia en los pacientes con TA en el rango medio (204, 205). En nuestra serie, con una elevada prevalencia de HTA que alcanzó el 84,2% del total de pacientes estudiados, se objetivó una supervivencia significativamente menor en aquellos pacientes que no presentaban antecedentes de HTA al reclutamiento (figura 35), diferencias que aparecían de igual modo en todos los grupos de edad a partir de los 50 años, independientemente del estatus diabético y de la presencia de cirrosis hepática y/o cardiopatía (datos no mostrados). El aumento de la mortalidad en los pacientes sin historia de HTA se objetivó a expensas de las causas no cardiovasculares, de forma que al considerar específicamente la mortalidad cardiovascular, las diferencias en cuanto a supervivencia perdieron la significación estadística (figura 36). Hemos de recordar que en nuestro trabajo se recoge el antecedente de HTA, pero no se incluye la determinación de la TA al reclutamiento. Por tanto, más que indicar una relación directa de los valores de TA al inicio de tratamiento con la supervivencia, nuestros datos sugerirían que el antecedente de HTA por sí mismo no constituye un factor asociado a una peor supervivencia en DP. Más aún, se podría inferir que son aquellos pacientes con normo o hipotensión arterial los que presentan un peor pronóstico, algo ya sugerido por otros autores. (124, 148, 206). En esta línea, en un estudio realizado a partir del registro USRDS que valoró el impacto de la TA en la supervivencia de 1053 pacientes en DP, se pudo objetivar una mayor mortalidad en el grupo de pacientes con la TA sistólica inferior a 110 mmHg, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas según el nivel de TA diastólica, aunque la mayor supervivencia se observó en los pacientes con la TA diastólica más elevada (124). Sin embargo, a diferencia de nuestra serie, en este trabajo el aumento de la mortalidad apareció ligado a la presencia de insuficiencia cardiaca congestiva y no se pudo demostrar en el subgrupo de pacientes diabéticos ni en aquellos pacientes que no recibían tratamiento hipotensor (124).

Asimismo, recientemente se ha publicado un trabajo realizado sobre 2770 pacientes en DP procedentes del UKRR (Registro Renal del Reino Unido) entre los años 1997 y 2004 en el que se pudo observar una menor mortalidad a corto plazo en los pacientes hipertensos, con un HR igual a 0,84 (IC 95%: 0,78 - 0,92) y 0,78 (IC 95%: 0,67 - 0,91) por cada incremento de 10 mmHg en la TA sistólica y diastólica, respectivamente (156). Es interesante destacar como las diferencias perdían la significación estadística a partir del primer año, incrementándose incluso la mortalidad en aquellos pacientes con valores más elevados de TA sistólica a partir del sexto año. Además, la menor mortalidad precoz asociada a la HTA prediálisis no se pudo demostrar en el grupo con menor comorbilidad, constituido por los pacientes incluidos en lista de espera de TxR en los primeros 6 meses de tratamiento (156). Entre las limitaciones de dicho estudio, se encontraría la ausencia de datos de la presencia de cardiopatía y de información referente al uso de medicación hipotensora (156). Precisamente, el uso de medicación del tipo de los Inhibidores de la Enzima de Conversión y/o Antagonistas de los receptores de la Angiotensina II ha sido recientemente relacionado en un estudio retrospectivo con una mayor supervivencia en una serie de 306 pacientes en DP, a pesar de unos niveles de TA significativamente superiores en el grupo que recibió tratamiento (155). En este caso, fue la TA diastólica la que se vio asociada con la supervivencia, de tal forma que por cada incremento de la TA diastólica de 1 mmHg se objetivó un descenso en el riesgo de mortalidad del 4% en el estudio univariante (155). Ante tal variabilidad de resultados, algunos autores han postulado que más allá de los valores de TA sistólica o diastólica, sería la presión del pulso la que potencialmente se relacionaría más con el pronóstico de los pacientes en TRS, como sugieren algunos trabajos realizados con pacientes en HD (207, 208). En este sentido, recientemente se ha publicado un estudio prospectivo con 153 pacientes cuyos resultados apoyarían dicha

hipótesis también en el ámbito de la DP (154). Así, en esta serie la mayor supervivencia se objetivó en el estudio univariante en aquellos pacientes con la presión del pulso más baja, objetivándose de nuevo una relación inversa de la TA diastólica con la mortalidad y, en este caso, a diferencia de los previos, también una relación directa de la TA sistólica con la misma (154). Dado que la asociación de ambos parámetros con la supervivencia perdió la significación estadística al incluir en el modelo la presión del pulso, los autores concluyeron que dicho parámetro podría constituir el indicador de TA más consistente para evaluar el riesgo de mortalidad en pacientes en DP (154). Esta consideración, sin embargo, no es compartida por otros autores (124, 156).

Más allá de la importancia de la comorbilidad cardiovascular en la supervivencia de los pacientes en DP, nuestro trabajo pone de manifiesto la necesidad de tener en cuenta en cualquier estudio de supervivencia la influencia de otras patologías como la cirrosis hepática, la EPOC, las neoplasias y las enfermedades sistémicas, todas ellas con un impacto significativo en la supervivencia del paciente en DP tanto en el análisis univariante (figuras 26 - 29) como en el multivariante (tabla VII). De todas ellas cabe destacar la cirrosis hepática, dado que se ha sugerido que la DP podría ser el TRS de elección en pacientes cirróticos tanto por la mala tolerancia hemodinámica que presentan estos pacientes a la HD, como por el mejor control de la ascitis y por el menor riesgo de sangrado asociado a esta técnica (209, 210). A pesar de ello, nuestro estudio demuestra que la presencia de cirrosis sí se asocia a una inferior supervivencia en el paciente en DP. Así, la mediana de supervivencia estimada en nuestra serie en los pacientes con cirrosis hepática fue tan sólo de 28 meses, significativamente inferior a los 65 meses de mediana de supervivencia que presentaba el resto ($p = 0,04$; figura 26). Este hecho es importante porque no nos consta que exista en la literatura hasta la fecha ningún trabajo que haya evaluado la evolución del paciente cirrótico en DP en una serie

tan amplia y con un tiempo de seguimiento tan importante, y porque nuestros resultados contrastan con la escasa experiencia previa publicada (211). Así, De Vecchi y colaboradores comunicaron su experiencia con 21 pacientes cirróticos en DP, no encontrando diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia en comparación con un grupo control de 41 pacientes de edad similar sin cirrosis ($p = 0,16$). Sin embargo, la supervivencia media de los pacientes cirróticos en esta serie fue tan sólo de $10,7 \pm 7,3$ meses (1 - 27), frente a una supervivencia de $43,5 \pm 21,8$ meses (11 - 60) en el grupo control, por lo cual hay que asumir que la ausencia de significación estadística tuvo más que ver con el tamaño de la muestra que con una ausencia real de impacto de la cirrosis en la supervivencia de los pacientes (211).

Con objeto de poder valorar la comorbilidad en su conjunto y así además ser capaces de incluirla en el análisis multivariante simplificándolo al máximo, se decidió elaborar un índice de comorbilidad que englobara todas las patologías incluidas en el registro “Levante” que mantuvieran una asociación independiente con la supervivencia (ver métodos). Dada la similitud del índice resultante con el ICD (111), decidimos denominarlo ICD-M. Siguiendo el esquema propuesto por Davies (111), en la presente tesis hemos dividido a la población a estudio en tres grupos en función de su comorbilidad: parafraseando a Davies, se trataría de un primer grupo de pacientes de “bajo riesgo” que no presentarían comorbilidad (ICD-M igual a cero) y que suponía en nuestra serie el 47,6% del total, un segundo grupo de “riesgo medio” (ICD-M 1-2) que suponía el 42,7% del total de pacientes, y un tercer grupo de “alto riesgo” (ICD-M ≥ 3), que suponía el 9,7% de pacientes restante. De acuerdo a dicho criterio, observamos como la supervivencia estimada de los pacientes de nuestro estudio fue muy diferente en función de su comorbilidad, con una mediana de 90, 44 y 26 meses, según pertenecieran al grupo de bajo, medio o alto riesgo, respectivamente ($p < 0,001$; figura 33). Estos

resultados son muy parecidos a los objetivados por Davies en su serie procedente de un único centro (105, 42 y 29 meses, respectivamente), con una muestra de pacientes con un perfil de comorbilidad similar (49,8% de pacientes de bajo riesgo, 39,3% de riesgo medio y 10,9% de alto riesgo) (111). Así, nuestros resultados confirmarían la importancia de la comorbilidad al inicio de tratamiento en la supervivencia de los pacientes en nuestra serie y demostrarían que, aunque con algunas diferencias en cuanto a los criterios de su elaboración, el ICD-M mantendría la capacidad demostrada por el ICD para valorar el impacto de la comorbilidad global en la supervivencia. Por tanto, el ICD-M supondría un índice fiable para representar el papel de la comorbilidad en los modelos multivariantes elaborados en la presente tesis. Aún así, su utilidad como índice de comorbilidad deberá confirmarse mediante su aplicación en otras poblaciones de pacientes en DP y de forma prospectiva.

7.1.2.- El impacto de las peritonitis en la supervivencia.

Desde los inicios de la técnica de DP, las peritonitis han constituido la principal complicación de la misma en términos de frecuencia e impacto en la morbilidad de los pacientes, habiéndose concentrado todos los esfuerzos en reducir su tasa de incidencia a lo largo de los últimos años (212). En nuestra serie se describieron un total de 1609 episodios de peritonitis, lo que supone una tasa de incidencia media de 1 episodio cada 24 pacientes - meses. Si observamos la evolución de la incidencia de peritonitis a lo largo de todo el periodo de estudio (figura 2), podemos comprobar como el referido esfuerzo en mejorar la técnica de DP se ha traducido en nuestro entorno en un descenso progresivo en las tasas de peritonitis que cobra especial importancia si tenemos en cuenta que desde el inicio de nuestro estudio todos los pacientes utilizaban sistemas de desconexión de doble bolsa.

La inmensa mayoría de los episodios de peritonitis en nuestra serie evolucionaron a la curación, si bien 58 pacientes fallecieron en el mes siguiente a un episodio y como tal y por convenio, la causa de muerte se relacionó con la propia peritonitis. Dicho porcentaje de pacientes supone una tasa de letalidad del 3,6%, un resultado similar a la experiencia recientemente publicada en la población de DP de EEUU y Canadá, donde la tasa de letalidad se situó en el 3,4% (162). En cualquier caso, si bien está ampliamente descrito el riesgo de muerte asociado a cada peritonitis a corto plazo, su potencial influencia en la supervivencia de los pacientes a un plazo más largo no ha sido suficientemente evaluada hasta el momento. Teniendo en cuenta que cada episodio de peritonitis supone una agresión para el paciente en DP tanto a nivel local en el propio peritoneo, como a nivel general a través de sus efectos sobre la situación nutricional e inflamatoria del paciente, es plausible pensar que cada episodio podría potencialmente contribuir al desarrollo del denominado síndrome malnutrición-inflamación-arteriosclerosis (MIA) (213), afectando de esta forma negativamente a la supervivencia del enfermo a medio-largo plazo. En este sentido, recientemente se ha podido demostrar que cada episodio de peritonitis supone un incremento del estado inflamatorio de los pacientes en DP que perdura mucho más allá de la resolución clínica del mismo (214). Esta situación de inflamación, traducida a nivel serológico en un aumento de los niveles de PCR, se acompañaría de un deterioro nutricional que se manifestaría en forma de un descenso del índice de masa corporal, al que podría contribuir el aumento concomitante de los niveles séricos de leptina por su conocida acción anorexígena (214). Todas estas alteraciones se mantendrían incluso seis semanas después de la remisión clínica del episodio, momento en el cual aún persistiría la situación de deterioro nutricional con niveles de prealbúmina todavía inferiores a los previos al episodio infeccioso (214). Así, cada episodio de peritonitis estaría

condicionando un deterioro del estado nutricional del paciente y la exacerbación de la situación de inflamación previa, potenciando el desarrollo de arteriosclerosis (síndrome MIA) y aumentando así su riesgo cardiovascular (213). Precisamente, la persistencia de niveles elevados de PCR sérica tras la resolución del episodio de peritonitis se ha relacionado con una inferior supervivencia a posteriori tanto a corto como a largo plazo (214 - 217). En este sentido, es interesante destacar como incluso en los estudios en los que sólo se ha analizado la mortalidad directa a corto plazo atribuida a cada episodio de peritonitis, se ha podido objetivar que la causa inmediata del fallecimiento es una complicación cardiovascular hasta en el 41.5% de los casos (218). Finalmente, se ha sugerido que el mantenimiento de la inflamación y sus exacerbaciones durante cada episodio de peritonitis podrían contribuir a la pérdida progresiva de la FRR, afectando de esta forma indirectamente a la supervivencia de los pacientes (158, 219).

De acuerdo con la hipótesis que sostendría que el impacto de las peritonitis iría más allá de las consecuencias directas del episodio, desde un punto de vista epidemiológico nuestro estudio demostraría claramente una asociación negativa entre la tasa de peritonitis y la supervivencia de los pacientes en DP. Así, aquellos pacientes cuya tasa de peritonitis fue superior a la referida media global de 1 episodio cada 24 meses, presentaron una supervivencia inferior al resto, con diferencias muy significativas ($p < 0,001$, figura 37). En este sentido, algunas series anteriores ya habrían objetivado previamente resultados similares (73, 152). En el primero de estos estudios, Fried y colaboradores estudiaron la influencia de las peritonitis en la evolución de 516 pacientes procedentes de una única unidad de DP, detectando diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes dependiendo de que su tasa de peritonitis fuera inferior o superior a 1 episodio cada 25 meses (73). Una vez ajustado el riesgo por la edad, la raza y la presencia de DM, se pudo objetivar que cada incremento de la tasa de

peritonitis de 0,5 episodios por año de permanencia se asociaba a un aumento del riesgo de muerte de un 4% (HR 1,04; $p = 0,046$) (73). Dicha asociación de la tasa de peritonitis con la supervivencia se pudo demostrar asimismo específicamente para las peritonitis por gérmenes gram negativos y/o fúngicas, no mencionando dicho trabajo el riesgo específico asociado a la tasa de peritonitis por gérmenes gram positivos (73). Más recientemente, Sipahioglu y colaboradores publicaron su experiencia a largo plazo con 423 pacientes también procedentes de un único centro, objetivando asimismo una clara asociación entre la tasa de peritonitis anual de cada paciente y su supervivencia, de tal forma que en este caso cada incremento de 1 episodio en la tasa de peritonitis anual se asociaba a un aumento del riesgo de mortalidad muy superior (HR = 1,87; IC 95%: 1,34 - 2,60; $p < 0,001$) con resultados ajustados a la edad, la comorbilidad, la permeabilidad peritoneal y el aclaramiento total de urea semanal (152). Por último, se ha sugerido que sería la incidencia precoz de peritonitis la que ejercería un mayor impacto sobre la supervivencia de los pacientes en DP, además de aumentar considerablemente las tasas de fracaso de la técnica (220, 221).

En cualquier caso, ninguno de los estudios mencionados estimaba el incremento del riesgo de muerte asociado a cada episodio de peritonitis en el momento en que este aparecía, aspecto que únicamente se puede valorar considerando cada episodio de peritonitis individualmente como una variable que puede o no ocurrir, y que, como tal, es cambiante en el tiempo. De esta forma, por primera vez en la literatura y con una serie que incluye 1609 episodios de peritonitis, nuestro estudio permite estimar el incremento del riesgo de muerte asociado a cada uno de ellos (HR igual a 2,01; IC 95%: 1,53 - 2,64; $p < 0,001$; tabla IX), en resultados además ajustados por el resto de variables asociadas a la supervivencia, tales como la edad del paciente, la presencia de comorbilidad, y la FRR. Más aún, nuestra serie demostraría la existencia de una

asociación directa entre la necesidad de hospitalización en el episodio de peritonitis y el riesgo subsiguiente de mortalidad (figura 39), que traduciría probablemente una mayor gravedad del episodio (asociada a un germen más agresivo) y/o una inferior condición clínica previa del paciente. Es interesante destacar que lejos de ser inocuas, las peritonitis tratadas ambulatoriamente también presentarían una asociación significativa con un mayor riesgo de mortalidad en relación a la ausencia de peritonitis (HR en el análisis univariante igual a 1,99; IC: 1,53 - 2,60; $p < 0,001$) (figura 39), lo que vendría a reforzar la hipótesis de que todos los episodios de peritonitis, incluso aquellos de aparente escasa agresividad clínica, estarían ejerciendo de forma indirecta un papel negativo sobre la supervivencia de los pacientes en DP a medio-largo plazo, probablemente a través de la exacerbación del estado inflamatorio del paciente en DP. Más aún, nuestro estudio es capaz de detectar diferencias significativas en la supervivencia a partir de cada episodio de peritonitis en función del germen responsable. Así, el mayor impacto a medio-largo plazo lo estarían ejerciendo las peritonitis fúngicas (HR 5,71; IC 95%: 2,76 - 11,80; $p < 0,001$), seguidas de las peritonitis por gram negativos (HR: 2,43; IC 95%: 1,68 - 3,52; $p < 0,001$) y por último aquellas secundarias a gérmenes gram positivos (HR igual 1,73; IC 95%: 1,28 - 2,33; $p < 0,001$) (figura 38 y tabla X). Hasta la fecha, el diferente riesgo asociado a cada peritonitis en función del germen responsable había sido evaluado únicamente para la mortalidad inmediata asociada al episodio (tasa de letalidad) (73, 162, 218, 222, 223). En la mayoría de estos estudios la mayor letalidad se asoció a las peritonitis fúngicas, seguidas por aquellas producidas por gram negativos, siendo las peritonitis por gram positivos las que se asociarían a una tasa de letalidad menor (73, 162, 218, 223). Dentro del grupo de peritonitis por gram positivos, algunos trabajos encontrarían una mortalidad directa significativamente superior en las secundarias a *Estafilococo Aureus*

respecto al resto (218), mientras que en otros estudios la evolución de ambos sería similar (222). En este sentido, cabe destacar que en nuestra serie el riesgo de muerte después de un episodio de peritonitis secundaria a *Estafilococo Aureus* no fue significativamente mayor al del resto de gérmenes gram positivos. Por tanto, de acuerdo a la experiencia previa publicada y conforme a nuestros resultados podemos concluir que el perfil de agresividad clínica de los diferentes gérmenes a corto plazo se mantiene si tenemos en cuenta la supervivencia de los pacientes a un plazo más largo.

7.1.3.- La supervivencia según la técnica de diálisis peritoneal: DPCA vs DPA y uso de icodextrina.

En los últimos años, la DPA ha constituido la técnica de TRS de crecimiento más rápido, sobre todo en EEUU donde es utilizada en el 60% del total de pacientes que recibe tratamiento mediante DP (135, 224). Sin embargo, hasta el momento existe controversia en cuanto al papel que la DPA pueda jugar en la supervivencia de los pacientes (118, 135, 147, 149, 164, 225). Así, mientras algunas series han observado una mayor supervivencia asociada al uso de DPA respecto a DPCA en los primeros 6 meses de tratamiento (135), o incluso a medio-largo plazo (149), otros estudios no han podido objetivar diferencia de supervivencia entre las 2 técnicas (147, 164). En este sentido, en un reciente estudio realizado en Australia y Nueva Zelanda a partir del registro ANZATA (Australian and New Zealand Dialysis and Transplant registry) que incluyó 4128 pacientes de los cuales el 42% recibió tratamiento mediante DPA, no se pudo demostrar ninguna diferencia en cuanto a supervivencia de los pacientes ni en el estudio univariante ni en el multivariante (147). Tampoco la única revisión sistemática realizada de los 3 únicos ensayos clínicos randomizados diseñados para evaluar este aspecto ha podido demostrar que existan diferencias entre ambas técnicas en términos

de supervivencia (164). En la misma línea, nuestros resultados demuestran que en nuestra población de pacientes en DP ninguna de las dos técnicas (DPCA o DPA) muestra ventajas respecto a la otra en cuanto a la supervivencia de los pacientes se refiere (figura 40). Hemos de tener en cuenta que, en relación con otros países, la prescripción de la DPA en nuestro entorno es mucho menor, alcanzando en nuestra serie el 23,8% del total, frente a los referidos porcentajes del 42% y 58 - 64% de Australia/ Nueva Zelanda (147) y EEUU (135), respectivamente. Además, si analizamos las características de los pacientes a los que se les ha pautado DPA y se les compara con aquellos que han recibido exclusivamente tratamiento mediante DPCA, observamos que los pacientes en DPA son más jóvenes pero presentan al inicio de DP una FRR significativamente menor, probablemente porque proceden en menor medida de fase prediálisis (tabla III). Este sesgo de selección de pacientes con menor FRR hacia la DPA puede justificar que en el análisis univariante estos pacientes presenten cierta tendencia a una inferior supervivencia que no alcanza la significación estadística (figura 40), hecho este corroborado posteriormente en el análisis multivariante (tablas IX y X).

En lo referente a las soluciones con icodextrina, en nuestro estudio tampoco hemos podido objetivar ninguna asociación de su uso con la supervivencia de los pacientes, ya que, aunque el estudio univariante sí mostraba una inferior supervivencia de los pacientes tratados con esta solución (figura 41), el estudio multivariante demuestra que la inferior supervivencia de este grupo resulta de un sesgo de selección de los pacientes a los que se indica la icodextrina (tablas IX y X). Así, como muestra la tabla IV, las soluciones de icodextrina se prescriben con mayor frecuencia a pacientes con un peritoneo más permeable y que presentan una mayor comorbilidad, condicionada en gran medida por un porcentaje mayor de DM (30,6% versus 21,3 %; $p < 0,001$). Aunque se ha sugerido que los efectos beneficiosos del uso de soluciones de icodextrina

sobre la ultrafiltración, el control del volumen extracelular y la resistencia a la insulina podrían suponer una ventaja en términos de la supervivencia de los pacientes a largo plazo (163, 226), hasta la fecha existe muy poca información al respecto. De hecho, tan sólo consta en la literatura un trabajo realizado en Japón en el que se analiza específicamente este aspecto a partir de la realización de un corte transversal de una base de datos que incluía 7808 pacientes, 3007 de los cuales recibían soluciones con icodextrina (140). En dicho trabajo se observó mediante análisis exclusivamente univariante una tasa de mortalidad anual un 51% menor en los pacientes en tratamiento con icodextrina, si bien el hecho de que el estudio careciera de datos tan relevantes para la supervivencia como son la edad y la comorbilidad y que la duración del seguimiento fuera inferior a 18 meses en todos los casos limita de forma considerable la consistencia de los resultados obtenidos (140). Por tanto, con nuestros datos y con la escasa experiencia publicada, podemos concluir que son necesarios estudios randomizados de carácter prospectivo para aclarar si las soluciones con icodextrina pueden aportar ventajas a la supervivencia de los pacientes en DP.

7.1.4.- La supervivencia según la adecuación de la diálisis:

La publicación del estudio CANUSA demostró por primera vez de forma prospectiva que la supervivencia de los pacientes en DP estaba íntimamente ligada al aclaramiento total de solutos de bajo peso molecular, y específicamente, de la urea (71). Sin embargo, su reanálisis posterior puso en evidencia que el aclaramiento de solutos renal y peritoneal no era equivalente, demostrando que el efecto beneficioso asociado a un mayor aclaramiento de urea y creatinina aparecía únicamente ligado a la FRR (95). Los resultados de nuestro estudio corroboran por primera vez en una amplia población de pacientes en DP en nuestro país dichos hallazgos, presentando los pacientes una

supervivencia progresivamente más alta según aumenta su aclaramiento total de urea estimado a través del Kt/V total. Así, en la figura 49 podemos observar como la mayor supervivencia corresponde a aquellos pacientes con un Kt/V total igual o superior a 2,3, resultado muy similar al obtenido por el estudio CANUSA, donde la mayor supervivencia se objetivó en los pacientes con Kt/V igual a 2,3. Dicha ventaja en términos de supervivencia aparece exclusivamente como consecuencia de un mayor aclaramiento renal de urea (figuras 44 y 45), ya que precisamente son los pacientes con el Kt/V peritoneal más bajo los que presentan la mayor supervivencia (figura 46). En el estudio multivariante la asociación negativa del Kt/V peritoneal con la supervivencia desaparece, demostrando que es el hecho de pautar una dosis más elevada de diálisis a los pacientes con menor FRR lo que está condicionando dicha asociación negativa del Kt/V peritoneal con la supervivencia (tablas IX y X). De esta forma, vemos como los efectos beneficiosos del aclaramiento renal de solutos sobre la supervivencia se trasladan al Kt/V total, apareciendo el Kt/V peritoneal exclusivamente como el complementario de la FRR, siendo incapaz de compensar el efecto negativo sobre la supervivencia que ejerce la ausencia de la misma. Este resultado se encontraría asimismo en sintonía con las conclusiones del estudio ADEMEX, en el que no se pudo evidenciar un efecto beneficioso del incremento de la dosis de diálisis administrada sobre la supervivencia de los pacientes en DP dentro de los márgenes de la práctica clínica habitual (107).

Para poder interpretar adecuadamente nuestros resultados y poder compararlos tanto con los obtenidos en el estudio CANUSA como con los del estudio ADEMEX, es importante tener en cuenta las características de todas las muestras estudiadas en cuanto a adecuación se refiere. Así, para tratarse de un estudio observacional sin intervención, nuestra población destaca por unos criterios de adecuación excelentes, superiores a los

mostrados por el estudio CANUSA, e incluso comparables en cuanto a Kt/V total a los de la población incluida en el grupo de intervención del estudio ADEMEX. Estos superiores niveles de adecuación se consiguen a expensas básicamente de la presencia de una FRR mucho más preservada que en dichos estudios. Por tanto, en una población como la nuestra constituida por pacientes con una FRR superior a la de ambos estudios de referencia, se reproducen los mismos resultados que confirman la importancia de la FRR en la supervivencia de los pacientes en DP y la incapacidad de la dosis de diálisis prescrita para compensar el efecto deletéreo de su pérdida progresiva. Hemos de tener en cuenta asimismo que los criterios de adecuación que han presidido la pauta de DP de los pacientes incluidos en nuestro estudio han estado influidos en gran medida por las conclusiones de ambos estudios, que pronto se trasladaron a las guías de práctica clínica (40). Por esa razón, en sólo un 8.2% de los estudios de adecuación realizados en nuestro trabajo el Kt/V total resultó inferior a 1,7 , el mínimo recomendado para pacientes anúricos (40), con un 50% de las determinaciones de Kt/V total por encima de 2,3. Como comentábamos previamente, estos resultados de adecuación se cimentan básicamente en la presencia de una estimable FRR en un porcentaje importante de los pacientes (en el 52,7% de las determinaciones realizadas el FGR estimado fue superior a 3 ml/min), lo que indica hasta que punto se ha asumido en nuestro entorno la importancia de la FRR para la viabilidad de la DP como técnica electiva.

En relación precisamente con la asociación de la FRR con la supervivencia, nuestra serie aporta nuevos hallazgos al constatar la ausencia de diferencias significativas en cuanto a supervivencia se refiere cuando el FGR estimado es superior a 3 ml/min (figura 44). Hasta la fecha, no nos consta que se hubiera puesto en evidencia un umbral de FRR a partir de la cual el efecto protector de la misma no se evidenciara, probablemente porque para ello se necesita una muestra con un número de pacientes

suficiente dentro de dicho rango de FGR, como ocurre en nuestra serie. En cualquier caso, los resultados de nuestro estudio reforzarían la importancia de la tendencia actual de establecer estrategias para preservar la FRR (227, 228), y sugerirían que su mayor efecto protector en términos de supervivencia aparecería cuando el FGR se sitúa por encima de 3 ml/min.

7.1.5.- La supervivencia de los pacientes anúricos:

Otros sólidos argumentos a favor del importante papel de la FRR en la supervivencia de los pacientes en DP surgen del análisis específico de la supervivencia de los pacientes a partir del momento en el que pierden la diuresis residual. Para ello, contamos con una muestra de 342 pacientes, lo que supondría la segunda muestra más importante analizada en la literatura, después del reciente trabajo de Fried y colaboradores (150). Si atendemos pues a la evolución de los pacientes en DP a partir de la pérdida completa de su FRR, observamos que ese momento supone un punto de inflexión a partir del cual se iguala la supervivencia de los pacientes independientemente de que procedan de fase prediálisis o de un periodo en HD o con TxR funcionando (figura 74), sugiriendo que en gran medida la diferente supervivencia global de estos tres grupos de pacientes (figura 16) recae en la diferente cuantía de su FRR al inicio de tratamiento (especialmente en el caso de los pacientes procedentes de HD) y su diferente capacidad para mantenerla a lo largo del mismo (en el caso de los pacientes que proceden de un TxR). En este mismo sentido, es muy ilustrativa la figura 73, que muestra que la supervivencia a partir de la anuria es totalmente independiente del tiempo que haya transcurrido hasta la pérdida de la diuresis residual, igualándose todos los pacientes en cuanto a supervivencia a partir de dicho momento. Una vez más, este resultado indicaría que el mantenimiento de la FRR es crucial para la supervivencia

de los pacientes en DP y es uno de los factores clave que van a marcar las diferencias de supervivencia entre los diferentes pacientes.

Ya hemos visto como a raíz del estudio ADEMEX (107) se considera que dentro de los márgenes de la práctica clínica habitual el incremento de la dosis de diálisis no se asocia a una mejor supervivencia de los pacientes en DP, aspecto este confirmado por los resultados de nuestro estudio. Sin embargo, existe controversia en torno al potencial papel de la dosis de diálisis en el pronóstico específico de los pacientes que han perdido la FRR. En la serie más amplia de pacientes anúricos publicada hasta la fecha en la cual se analizó de forma retrospectiva la supervivencia de 1428 pacientes estadounidenses a partir de la pérdida de su diuresis residual, se pudo objetivar una mortalidad significativamente mayor en los pacientes con Kt/V peritoneal inferior a 1,7 en comparación con el resto, con resultados ajustados por la edad y la presencia de DM (150). Resultados similares habían sido previamente comunicados por Lo y colaboradores tras analizar una población de 150 pacientes anúricos procedentes de una única unidad, con una supervivencia significativamente inferior en aquellos pacientes con Kt/V inferior a 1,67, especialmente aquellos de sexo femenino (122). Por último, en un estudio observacional prospectivo con 140 pacientes anúricos de una única unidad de DP, se pudo objetivar un descenso del 6% del riesgo de muerte por cada incremento de 0.1 unidades del valor del Kt/V peritoneal (104). En nuestra serie, sin embargo, no hemos podido objetivar ninguna diferencia en cuanto a la supervivencia de los pacientes anúricos en función de la dosis de diálisis administrada tomando como referencia el mismo criterio de Kt/V igual a 1,7 (figura 77). Nuestro trabajo, en cualquier caso, no es el único en el que no se ha podido demostrar un efecto positivo de la dosis de diálisis sobre la supervivencia de los pacientes anúricos. Así, además del estudio ADEMEX, en el que no se observaron consecuencias positivas del incremento de la dosis de diálisis en

el grupo específico de pacientes con FGR inferior a 1 ml/min (107), otros dos estudios, uno europeo (119) y otro canadiense (92), tampoco fueron capaces de demostrar diferencias significativas de supervivencia en los pacientes anúricos en función de la dosis de diálisis administrada. Por último, el análisis de los pacientes anúricos procedentes del estudio NECOSAD reveló una inferior supervivencia tan sólo en aquellos con Kt/V peritoneal inferior a 1,5 (123), un valor de adecuación muy por debajo de lo recomendado y que sólo aparecía en el 7% de las determinaciones de nuestro estudio. Por encima de dicho valor, la supervivencia de los pacientes anúricos resultó totalmente independiente de la dosis de diálisis, de acuerdo con nuestros resultados (123). Conviene resaltar que en este último estudio el tiempo hasta el desarrollo de la anuria sí se relacionó con la supervivencia del paciente a partir de la misma, a diferencia de nuestra serie (123). Por tanto, a la vista de nuestros resultados y de aquellos recogidos en la literatura, todavía está por demostrar si incrementar la dosis de diálisis por encima de los valores recomendados puede influir en la supervivencia de los pacientes anúricos. De hecho, nuestra serie sugeriría que los factores que se asociarían a la supervivencia en los pacientes en DP a partir del momento de la anuria serían los mismos que en la población global de pacientes en DP a excepción, evidentemente, de la FRR, es decir, la edad, la comorbilidad y la incidencia de peritonitis (tabla XVI).

7.1.6.- La asociación de la permeabilidad peritoneal con la supervivencia:

La extremada complejidad de las relaciones entre la permeabilidad peritoneal y la supervivencia de los pacientes en DP ha condicionado que este aspecto sea objeto de constante debate. Dicha complejidad surge del hecho de que la permeabilidad peritoneal no permanece constante a lo largo de la evolución de los pacientes en DP (81, 229) y,

por otro, de la conocida asociación de la misma con variables tan importantes para la supervivencia como la edad (132), la comorbilidad (72, 91, 229, 230) y la hipoalbuminemia (80). Por tanto, tanto el momento en el que se va a estimar la permeabilidad del peritoneo, como la precisión con la que se incluya la comorbilidad en el análisis multivariante, van a ser claves a la hora de ponderar la existencia de una asociación entre el tipo de transporte peritoneal y la supervivencia de los pacientes en DP. No será pues lo mismo analizar la asociación con la supervivencia de la permeabilidad peritoneal inicial de pacientes incidentes, que analizar la permeabilidad de pacientes prevalentes con un tiempo variable en DP que ha podido modificar su tipo de transporte peritoneal. Probablemente estas dificultades son las que han condicionado la disparidad de resultados en los diferentes estudios en cuanto a la asociación del tipo de transporte peritoneal y la supervivencia de los pacientes. Así, varios estudios han podido encontrar una asociación significativa de una permeabilidad peritoneal elevada con una inferior supervivencia en pacientes incidentes evaluados en los primeros 6 meses de tratamiento (80, 81, 91, 132). Similares resultados obtuvo el único meta-análisis efectuado con este objeto (165). Sin embargo, otros muchos estudios, incluido el ya clásico ADEMEX, han sido incapaces de objetivar diferencias en cuanto a supervivencia en función del tipo de transporte peritoneal de los pacientes (97, 107, 113, 119, 141, 157, 159). En nuestro trabajo, aunque en el análisis multivariante la asociación del tipo de transporte peritoneal con la supervivencia deja de ser significativa (tabla IX y X), el análisis univariante muestra claramente una inferior supervivencia de los pacientes con transporte peritoneal medio-alto/alto en relación a aquellos con transporte medio-bajo/bajo (figura 53). Es decir, se confirma una inferior supervivencia de los pacientes con transporte peritoneal más elevado, pero sugiriendo que dicha asociación depende de la interacción existente entre la permeabilidad y el resto de variables

significativas. De hecho, en nuestra serie se ha podido objetivar una correlación entre los valores del índice D/P de creatinina, que resulta negativa con el FGR residual ($\rho = -0,18$, $p < 0,001$), y positiva con la comorbilidad ($\rho = 0,1$, $p < 0,001$). Por tanto, nuestros resultados no apoyarían la hipótesis de un efecto deletereo directo del tipo de transporte peritoneal sobre la supervivencia de los pacientes en DP. Los autores que apoyan dicha hipótesis consideran que la permeabilidad peritoneal elevada causaría una mayor morbi-mortalidad al reducir la capacidad de ultrafiltración, con el consiguiente aumento en la absorción de glucosa y en las pérdidas de albúmina y el desarrollo secundario de HTA, malnutrición y sobrecarga hidrosalina (231). Es interesante destacar que en nuestro análisis se ha tenido en cuenta la evolución de la permeabilidad peritoneal a lo largo de la estancia en DP, y por tanto, el efecto que los cambios en la misma puedan haber ejercido sobre la supervivencia. De esta forma, se ha tenido en cuenta el hecho de que, partiendo de un transporte peritoneal basal similar, la permeabilidad peritoneal se haya incrementado en mayor medida en aquellos pacientes con evolución fatal (figura 52). A pesar de ello, no se ha podido demostrar una relación directa entre el tipo de transporte y la supervivencia de los pacientes en el análisis multivariante (tablas IX y X). Estos resultados confirmarían la alta dependencia de la permeabilidad peritoneal de variables como la edad, la FRR, la comorbilidad y la incidencia de peritonitis, que serían las que según nuestro estudio, sí presentarían una asociación directa con la supervivencia. En este sentido, se ha sugerido que la incidencia de peritonitis podría constituir el principal factor responsable del incremento de la permeabilidad peritoneal durante la estancia en DP (231, 232), aunque este aspecto no ha podido ser demostrado en todas las series (233). Por todo lo anteriormente expuesto, nuestros resultados sugerirían que la alta permeabilidad peritoneal podría constituir únicamente un síntoma más del trastorno vascular generalizado que supone la

arteriosclerosis acelerada (234). En esta misma línea, algunos autores habrían propuesto que la permeabilidad peritoneal elevada podría constituir un criterio más a tener en cuenta para el diagnóstico del síndrome MIA (213). Por último, es importante destacar que en el sub-análisis realizado para valorar exclusivamente la permeabilidad peritoneal basal o “inherente” en la muestra disponible de 544 pacientes, no se pudo objetivar ninguna diferencia en cuanto a supervivencia entre los pacientes con transporte peritoneal bajo, medio-bajo, medio-alto o alto, de acuerdo con los resultados del único trabajo desarrollado hasta la fecha en España a tales efectos (141).

7.1.7.- La supervivencia según la situación nutricional:

La influencia de la situación nutricional en la supervivencia de los pacientes en DP ha sido sugerida en múltiples estudios (67, 71, 91, 92, 104, 102, 107, 108, 120, 121, 123, 131, 148). El estudio CANUSA fue el primero en demostrar de forma prospectiva una asociación de los niveles de albúmina sérica con la supervivencia, aunque, sin embargo, no fue capaz de detectar diferencias de mortalidad en función de los valores de la PCRn (71). Estos resultados fueron posteriormente confirmados por el estudio ADEMEX, en el que, de nuevo, la asociación de la supervivencia con los valores de PCRn quedó al borde de la significación estadística (107). En algunos estudios, sin embargo, sí se ha podido objetivar una asociación significativa entre la ingesta proteica estimada por los valores de PCRn y la supervivencia de los pacientes (121) o su índice de hospitalizaciones (235). Por último, en otros trabajos los parámetros de nutrición no se han mantenido como variables independientemente asociadas a la supervivencia en el análisis multivariante (89, 96, 102, 113, 125, 129, 152, 157). De esta forma, podemos observar como de nuevo nos enfrentamos a una variable muy compleja, muy

interrelacionada con otros factores, y cuya potencial asociación directa con la supervivencia es por tanto difícil de demostrar.

En nuestro trabajo disponemos únicamente de los valores de PCRn como estimador de la ingesta proteica de los pacientes y, secundariamente, de su situación nutricional. La PCRn como estimador de la nutrición ha sido muy criticada por su acoplamiento matemático con el Kt/V de urea y por asumir que el metabolismo proteico se mantiene en estado de equilibrio (50, 51). Sin embargo, su relación biológica con otros marcadores de nutrición y su utilidad clínica ha sido previamente demostrada (235, 236). Es por ello que la PCRn constituye un parámetro de manejo habitual en la práctica clínica y se mantiene como un marcador de nutrición vigente en las recomendaciones actuales (49).

En nuestro estudio hemos podido observar un progresivo descenso en los valores de PCRn durante la permanencia de los pacientes en la técnica de DP (figura 7), describiéndose una potente asociación entre sus niveles y la supervivencia de los pacientes en el análisis univariante (figura 51). Sin embargo, en el análisis multivariante, dicha asociación pierde consistencia, presentando únicamente una tendencia a la significación estadística como factor independiente “protector” la presencia de una ingesta proteica dentro del rango ideal ($\geq 1,2$ gr/Kgr/día) (tablas IX y X). Sin ninguna duda, la importante correlación de los niveles de PCRn con la FRR ($\rho = 0,37$; $p < 0,001$) y su correlación negativa con la comorbilidad ($\rho = - 0,16$; $p < 0,001$) estarían limitando su asociación con la supervivencia como factor independiente. De hecho, está demostrado que la ingesta de proteínas estimada a través de los valores de PCRn tiende a reducirse conforme el paciente va perdiendo FRR, independientemente de los incrementos que se puedan efectuar en el aclaramiento peritoneal de urea (237). Nuestros resultados por tanto sugerirían que la asociación entre

malnutrición y mortalidad podría no ser necesariamente una relación causa-efecto. De esta forma, sería la situación clínica general del paciente, condicionada por su edad, su comorbilidad, la pérdida de la FRR y la incidencia de peritonitis, la que estaría generando una situación de anorexia que condujera finalmente al paciente a una situación de malnutrición. En este caso, como se ha sugerido con anterioridad, la desnutrición podría constituir más un signo de la mala situación clínica del paciente, que un factor directamente asociado a la mortalidad (238). De nuevo, la discusión volvería a girar en torno a la interrelación entre malnutrición, inflamación y arteriosclerosis, es decir, al denominado síndrome MIA, que integraría de esta forma a todas las variables que están marcando la supervivencia del paciente en DP (213). En ese sentido, independientemente de la malnutrición directa que la propia técnica puede producir por la pérdida de nutrientes, se ha sugerido que el propio estado inflamatorio podría ser incluso más importante que la ingesta proteica en la patogenia de la hipoalbuminemia del paciente en DP (213, 239), habiéndose detectado niveles más elevados de los marcadores de inflamación en los pacientes peor nutridos (148).

7.2.- Supervivencia de la técnica de diálisis peritoneal:

Ya hemos visto con anterioridad que la capacidad de la DP para proporcionar una diálisis adecuada está condicionada en gran medida por la presencia de diuresis residual, de tal forma que actualmente se considera que su viabilidad como técnica electiva está extremadamente limitada en ausencia de la misma. Pero además, existen otras causas que pueden condicionar el fracaso de la técnica y con él, la decisión de continuar el TRS mediante HD. En nuestra serie hemos podido comprobar una excelente tasa de supervivencia técnica que alcanza el 92, 83, 74, 63 y 37% a 1, 2, 3, 5 y 10 años, respectivamente, y que se encuentra entre los mejores resultados publicados

hasta la fecha, si exceptuamos las series procedentes de Japón (142) y una serie de 294 pacientes en DPCA procedente de Hong Kong en la que se comunicó una excepcional supervivencia técnica a los 4 años del 93,4% (129).

En consonancia con la mayoría de los estudios, el principal motivo de fracaso de la técnica en nuestra serie fueron las peritonitis, responsables del 36% del total de transferencias a HD (79, 98, 110, 135, 143, 152). Todos estos estudios coinciden asimismo en situar al fallo de ultrafiltración y a la diálisis insuficiente como la segunda causa de fracaso de la técnica, sumando en nuestro caso un 26% del total de abandonos (79, 98, 110, 135, 143, 152). Les siguen en importancia los problemas de la pared abdominal (hernias y fuga de líquido) y aquellos relacionados con el catéter de DP, que fueron responsables del fracaso de la técnica en nuestra serie en un 9.8 y un 6%, respectivamente. Dicho porcentaje es superponible al objetivado en la mayor serie publicada en EEUU hasta el momento, donde ambos sumaron un 17% del total (135). Destacar por último el 7,8% de pacientes que abandonaron la técnica por decisión propia debido a agotamiento psicológico. Esta causa, que no aparece mencionada en la mayoría de las series, llega a alcanzar el 15% de las causas de fracaso de la técnica en EEUU, equiparándose como causa de abandono de la técnica a la diálisis inadecuada (incluyendo el fallo de ultrafiltración) y a los problemas relacionados con el catéter y la pared abdominal (135).

Al contrario de lo objetivado con la supervivencia de los pacientes, en nuestra serie no hemos podido demostrar una mejoría de las tasas de fracaso de la técnica a lo largo de los trece años que comprende. Así, aunque se observa un leve descenso de la tasa de fracaso de la técnica en el segundo y tercer periodo (1996 - 2000 y 2001 - 2005, respectivamente) respecto al primero (1993 - 1995), las diferencias no alcanzan la significación estadística (figura 56E). Para explicar dicha ausencia de mejora en las

tasas de supervivencia técnica hemos de recordar que todos los pacientes del presente estudio iniciaron tratamiento mediante DP cuando los sistemas de desconexión ya se utilizaban en la práctica clínica habitual y por lo tanto, los efectos de la introducción de dichos sistemas sobre la tasa de fracaso de la técnica no se han visto reflejados en nuestro estudio. De hecho, la mayoría de trabajos que han demostrado hasta la fecha una disminución de las tasas de fracaso de la técnica a lo largo del tiempo lo han hecho precisamente en relación al periodo anterior a 1993, coincidiendo con la introducción de los sistemas de desconexión y el descenso secundario de las peritonitis por gram positivos (98, 143). En cualquier caso, sorprende que siendo las peritonitis la principal causa de fracaso de la DP, el descenso progresivo en las tasas de peritonitis demostrado en nuestro trabajo no se haya traducido en una mejora en la supervivencia de la técnica. Así, el porcentaje de pacientes en el que el fracaso de la técnica es secundario a los episodios de peritonitis se mantiene en el primer (1993 - 1995) y tercer periodo (2000 - 2005), descendiendo bruscamente en el periodo intermedio (1996 - 2000), en el que se observa además un incremento complementario en el porcentaje de pacientes que abandona la técnica por fallo de ultrafiltración (figura 55). Este brusco cambio de tendencia en las causas de abandono de la técnica de DP en el periodo 1996 - 2000 es un hecho para el cual no disponemos de una explicación satisfactoria. En consonancia con otros trabajos (98, 118), destaca el importante aumento objetivado desde 1996 en el porcentaje de pacientes que tienen que ser transferidos a HD por diálisis insuficiente, lo que probablemente traduce el progresivo interés de los nefrólogos en garantizar una diálisis adecuada y los consiguientes cambios en las pautas de actuación a partir de los resultados del estudio CANUSA y su influencia en las guías DOQI (48). Es importante destacar asimismo una tendencia en el último periodo a un mayor abandono de la técnica por causas relacionadas con el catéter de DP y la pared abdominal y sobre todo

el brusco descenso objetivado a partir de 1996 en el porcentaje de pacientes que abandonan la técnica por agotamiento psicológico (figura 55). Este descenso, que sitúa dicha causa como responsable sólo de alrededor del 6% de los fracasos de la técnica, nos revela un importante nivel de aceptación de la técnica a largo plazo por parte de los pacientes, algo imprescindible en una técnica como la DP que requiere la colaboración activa del paciente.

En nuestra serie hemos podido objetivar que ni la edad, el sexo, la procedencia de los pacientes ni el motivo que les llevó a decidir el tratamiento mediante DP se asocian a su ulterior riesgo de fracaso de la técnica (figura 56A-D). Respecto al impacto de la edad en la supervivencia de la técnica de DP, se han publicado resultados muy dispares en la literatura, habiéndose notificado tanto una menor tasa de fracaso de la técnica al aumentar la edad (75), como un incremento de la misma (110). Sin embargo, los estudios más amplios apoyan nuestros resultados que sugieren que la edad no es un impedimento para el éxito de la DP (118, 143). Por el contrario, existe consenso en la literatura en no objetivar diferencias en cuanto a supervivencia de la técnica en función del sexo del paciente (79, 98, 110, 118, 135, 143) ni la procedencia del mismo (prediálisis, HD o TxR)(118).

En lo referente a la comorbilidad, en nuestro estudio no hemos podido demostrar que exista ninguna asociación entre la comorbilidad al inicio de DP y las posibilidades de fracaso de la técnica, ni evaluándola de forma global a través del ICD-M (figura 58A), ni valorando cada comorbilidad por separado. Tan sólo la presencia de EVP y de cardiopatía al inicio de tratamiento parece asociarse en el análisis univariante a una mayor probabilidad de fracaso de la técnica, si bien en el análisis multivariante las diferencias desaparecen para la cardiopatía, quedando al borde de la significación estadística en el caso de la EVP en uno de los dos modelos finales (tabla XII). Merece la

pena reseñar este hallazgo porque se ha sugerido que la DP podría influir negativamente en la evolución y en la sintomatología de la EVP, condicionando de esta forma una mayor probabilidad de fracaso de la técnica en este contexto (240). En este sentido, existen muy pocas referencias en la literatura a la potencial influencia de la comorbilidad en la supervivencia de la técnica de DP, y la mayoría de ellas se han limitado a estudiar exclusivamente el impacto de la DM, con resultados muy dispares (79, 98, 110, 118, 135, 143, 153). Así, las series más amplias procedentes de EEUU y Canada han mostrado una tendencia a una inferior supervivencia técnica en los pacientes diabéticos (79, 118, 135, 153) mientras que, en línea con nuestros resultados, otras procedentes de diferentes países (Reino Unido, Holanda, Méjico o Corea) no han encontrado ninguna asociación de la presencia de DM con el fracaso de la técnica de DP (79, 110, 107, 143).

Como no podía ser de otra manera, la tasa de peritonitis se asocia muy significativamente a la supervivencia de la técnica (figura 59), con un impacto diferente en función del germen responsable del episodio (figura 60), hasta tal punto que se alza como el único factor asociado independientemente a la misma en el análisis multivariante (tablas XII y XIII). De hecho, el riesgo estimado de fracaso de la técnica aumenta progresivamente con el número de episodios de peritonitis y según se trate de una peritonitis por gram positivos (HR igual a 1,25), gram negativos (HR igual a 1,30) u hongos (HR igual a 3,03), en consonancia con lo objetivado en otra serie que estudió exclusivamente las consecuencias inmediatas de cada episodio (222). Sin embargo, en contra de lo sugerido en dicho estudio (222), en nuestro entorno no se han objetivado diferencias estadísticamente significativas entre el riesgo de transferencia a HD después de un episodio de peritonitis por *Estafilococo Aureus* y el riesgo asociado a un episodio producido por el resto de gérmenes gram positivos. Este hecho podría

interpretarse de dos formas: o bien el porcentaje de peritonitis por *Estafilococo Aureus* asociadas a catéter en nuestra serie no es tan elevado como en otras publicadas (162), o bien en nuestro entorno la retirada de catéter que supone toda infección por *Estafilococo Aureus* asociada al mismo no implica necesariamente la suspensión definitiva del tratamiento y por tanto no afecta significativamente a las tasas de supervivencia de la técnica a medio-largo plazo. En cualquier caso, nuestros datos no nos permiten responder a este interrogante.

En nuestra serie no se han objetivado diferencias en cuanto a las tasas de fracaso de la técnica según el uso de DPA o de DPCA. De hecho, aunque el análisis univariante sugería una inferior supervivencia técnica asociada a la DPA (figura 61), en el análisis multivariante las diferencias perdieron la significación estadística, sugiriendo la existencia de un sesgo de selección en la prescripción de dicha técnica (tablas XII y XIII). Así, como comentamos con anterioridad, el porcentaje de aplicación de la DPA en nuestro país es muy inferior al de otros países desarrollados, alcanzando tan sólo un 8,3% del total al inicio de tratamiento, al que se suma un 15,5% más de pacientes que son transferidos a DPA desde DPCA a lo largo de su evolución. Este hecho probablemente implica que en nuestro entorno existe una prescripción sesgada de la DPA hacia pacientes con unas determinadas características especiales, tales como una FRR limitada o ausente y/o una membrana peritoneal muy permeable, es decir, pacientes con mayor riesgo de abandono de la técnica. Este sesgo en la prescripción se va a traducir finalmente en una inferior tasa de supervivencia técnica en el análisis univariante, pero que no se va a relacionar con un efecto directo de la técnica, como demostraría el resultado del análisis multivariante.

En la literatura existe importante controversia respecto a la asociación del uso de DPA con la supervivencia técnica (147, 163, 135, 149). Así, mientras muchos de los

estudios realizados en países con un porcentaje superior de prescripción de DPA coinciden con nuestra serie en no objetivar diferencias en cuanto a supervivencia de la técnica en comparación con la DPCA (147, 164), otros realizados en EEUU y Méjico coinciden en mostrar un menor abandono de la técnica asociada al uso de DPA (135, 149). En el referido estudio estadounidense, que incluyó más de 40.000 pacientes en DP entre los años 2000 y 2003, las ventajas de la DPA sobre la DPCA en cuanto a supervivencia técnica se describieron fundamentalmente a expensas de un importante fracaso de la técnica de DPCA en los primeros 6 meses, muy superior al objetivado en nuestro entorno (135). En el otro trabajo referido, realizado en Méjico con pacientes procedentes de un único centro, el menor fracaso de la técnica asociado al uso de DPA se atribuyó en gran medida a una tasa de incidencia de peritonitis significativamente inferior en relación con la DPCA (149), aspecto este no valorado en nuestro trabajo.

Tampoco nuestra serie ha podido demostrar ninguna asociación entre el uso de icodextrina y el fracaso de la técnica (tabla XII y XIII). De hecho, el análisis univariante (figura 63) muestra una inferior supervivencia asociada al uso de icodextrina que no se va a confirmar en el estudio multivariante (tabla XII y XIII) y que de nuevo sugiere un sesgo en la selección de pacientes a los que se prescribe esta solución, como ya ocurría en el caso de la supervivencia de los pacientes (ver atrás). De esta forma, nuestros resultados no pueden confirmar el potencial efecto beneficioso de las soluciones de icodextrina para incrementar la supervivencia de la técnica sugerido por Kuriyama y colaboradores (140), probablemente porque en nuestro entorno la prescripción de dicha solución se circunscribe a una población muy seleccionada con una mayor probabilidad de fracaso de la técnica.

Al igual que ocurría con la supervivencia de los pacientes, el papel de la permeabilidad peritoneal en la supervivencia de la técnica esta sujeta a una importante

discusión, con resultados muy diferentes en las diferentes series (80, 91, 107, 141, 132, 157, 165). En nuestro trabajo, 49 pacientes fueron transferidos a HD por presentar fallo de ultrafiltración (un 15,9% del total de fracasos de técnica), la mayoría de ellos en el contexto de una permeabilidad peritoneal elevada. En términos de supervivencia técnica, este dato se traduce en una tasa de fracasos de la técnica superior en el grupo de los pacientes transportadores medio-altos/altos en relación al resto (figura 70). Además, como se observa en la figura 69, partiendo de una permeabilidad peritoneal basal similar, los pacientes que finalmente fueron transferidos a HD presentaron un mayor incremento de la permeabilidad peritoneal durante su estancia en DP en relación al resto de pacientes. Sin embargo, la permeabilidad peritoneal deja de ser una variable asociada a la supervivencia técnica en el análisis multivariante una vez ajustado el riesgo, entre otras variables, por la incidencia de peritonitis y el uso de DPA y de icodextrina (tablas XII y XIII). De acuerdo a los resultados de otros estudios que apoyan el papel de las peritonitis en el incremento progresivo de la permeabilidad peritoneal (231, 232), se podría sugerir que la asociación entre la permeabilidad peritoneal y el fracaso de la técnica en el estudio univariante podría estar condicionada por la incidencia de peritonitis, desapareciendo por tanto dicha asociación en el análisis multivariante al ajustar el riesgo, entre otras, por dicha variable.

La referida ausencia de asociación significativa entre las características de transporte peritoneal y la supervivencia técnica ya ha sido ampliamente descrita con anterioridad en otras series tanto en pacientes incidentes (141, 157) como en prevalentes (107). Además, el único meta-análisis realizado con el fin de evaluar este aspecto no pudo encontrar diferencias significativas en función de la permeabilidad medida como variable continua (165). Sin embargo, otros trabajos sí han encontrado una inferior supervivencia de la técnica en los pacientes con transporte alto (80, 132). En cualquier

caso, como sugieren algunos autores, la posibilidad actual de tratamiento con DPA y/o soluciones de icodextrina podría estar contribuyendo a mejorar el potencial impacto negativo de un transporte peritoneal elevado en la supervivencia de la técnica de DP (157)

Ya hemos comentado en varias ocasiones que la presencia de una adecuada FRR es esencial para la viabilidad de la técnica y por tanto su ausencia es un factor a tomar en cuenta como causa de traspaso a HD. De hecho, si sumamos a los pacientes en los que la DP fracasó por incapacidad para proporcionar una diálisis suficiente y a aquellos en los que no se consiguió una ultrafiltración efectiva, ambos suponen más de la cuarta parte de los pacientes transferidos a HD durante el seguimiento. Es por ello que la tasa de fracaso de la DP es mayor en los pacientes con una FRR menor, con diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariante a partir de un FGR inferior a 3 ml/min (figura 64), pero que se quedan al borde de la significación estadística en los dos modelos multivariantes al ajustar el riesgo por el resto de variables, y sobre todo, por la incidencia de peritonitis (tabla XII y XIII). El hecho de que la asociación de un FGR elevado con una superior supervivencia técnica se vea tan limitada al ajustar el riesgo de fracaso de la técnica por la incidencia de peritonitis podría sugerir que parte del beneficio atribuido a la FRR podría ser realmente consecuencia de una inferior tasa de peritonitis en los pacientes con mayor FRR, algo sugerido por otros autores (241). Además, la propia incidencia de peritonitis se ha involucrado en una pérdida más rápida de la FRR, lo que se traduciría en una mayor probabilidad de fracaso de la técnica (158). Una vez más, y teniendo en cuenta nuestros resultados, es interesante destacar que en ninguno de los trabajos en los que sí se pudo objetivar una asociación significativa de la FRR con la supervivencia técnica se incluyó la presencia de peritonitis en el análisis multivariante, de tal forma que las posibles interacciones entre la FRR y las peritonitis

no pudieron ser descartadas en dichas series (132, 158). En cualquier caso, sea de una forma directa o indirecta, es evidente que las posibilidades de fracaso de la DP serán menores cuanto mayor sea la cuantía de la FRR, teniendo en cuenta la importancia de la misma en la viabilidad de la técnica.

7.3.- Fortalezas y debilidades del estudio:

Como hemos comentado con anterioridad, la mayor fortaleza del presente estudio recae en el número de pacientes estudiados y en el periodo de seguimiento efectuado. Por contrapartida, las limitaciones del mismo residen en la naturaleza retrospectiva del análisis, aunque en gran medida son minimizadas por el hecho de que toda la información ha sido recogida de forma prospectiva. Este carácter retrospectivo nos impedirá igualmente hablar de causalidad en nuestros resultados. Fruto de dichas limitaciones no se han podido analizar los parámetros de adecuación y cinética peritoneal en la totalidad de los pacientes, aunque la muestra en la que dicha información está disponible es muy significativa, alcanzando el 77,9% del total. Además, en el análisis comparativo de las características de la muestra de la que no se dispone de estudio de adecuación no se han objetivado diferencias significativas con el resto de pacientes en las principales variables asociadas a la supervivencia, tales como la edad ($p = 0,57$), la comorbilidad ($p = 0,09$) y la tasa de peritonitis ($p = 0,78$). Por todo ello, consideramos que los resultados del presente estudio son consistentes y representativos de lo que está ocurriendo en la población en DP en nuestro país.





8.- CONCLUSIONES.



A la vista de nuestros resultados y dando respuesta a los objetivos planteados al inicio del presente estudio, podemos llegar a las siguientes conclusiones finales:

8.1.-Supervivencia de los pacientes y de la técnica de DP en nuestro entorno:

8.1.1.- Supervivencia de los pacientes:

1.- La supervivencia de los pacientes en DP en nuestro entorno fue del 91, 72 y 52% a 1, 3 y 5 años, respectivamente.

2.- El perfil de los pacientes que inicia DP ha cambiado en los últimos años, siendo progresivamente menor su edad y comorbilidad y mayor su elección libre de la técnica.

3.- Este hecho, unido probablemente a la reducción de la incidencia de peritonitis, ha condicionado un incremento de la supervivencia de los pacientes que es especialmente llamativa en los últimos años.

8.1.2.- Supervivencia de la técnica:

1.- La supervivencia de la técnica de DP en la población estudiada fue del 92, 74 y 63% a 1,3 y 5 años, respectivamente.

2.- Las tasas de fracaso de la técnica se han mantenido estables a lo largo de todo el periodo de estudio.

8.2.- Factores asociados a la supervivencia de los pacientes y de la técnica

8.2.1.- Factores asociados a la supervivencia de los pacientes:

1.- La supervivencia de los pacientes en DP en nuestro entorno se asocia significativamente a su edad, su comorbilidad global al inicio de tratamiento, la cuantía y el mantenimiento de su FRR, y la incidencia de peritonitis en el seguimiento.

2.- La decisión de iniciar tratamiento mediante DP por ausencia de un adecuado acceso vascular para HD es un criterio independiente de mal pronóstico en cuanto a supervivencia del paciente.

3.- Los pacientes que inician DP como primer TRS son los que presentan una mayor supervivencia en relación a aquellos procedentes de HD o TxR, si bien las diferencias objetivadas dependen del resto de variables significativas.

4.- El diagnóstico de DM, tanto tipo I como tipo II, se asocia a un incremento en el riesgo de mortalidad que es independiente de la edad y del resto de la comorbilidad presente al inicio de la DP.

5.- La presencia de comorbilidad cardiovascular al inicio de tratamiento, ya sea en forma de cardiopatía, arritmia cardíaca, ECV y/o EVP, incrementa la probabilidad de muerte de los pacientes en DP, siendo el riesgo de cada una de las patologías independiente de la edad y de la presencia del resto.

6.- La presencia de cirrosis hepática, antecedentes de neoplasia, EPOC, y/o enfermedad sistémica al inicio de tratamiento se asocia de forma negativa a la supervivencia de los pacientes en DP.

7.- El grado de comorbilidad global de cada paciente se asocia de forma muy significativa con la supervivencia de los pacientes en DP.

8.- La incidencia de peritonitis es un factor clave en la supervivencia de los pacientes en DP, de tal forma que incluso los episodios más benignos, es decir, aquellos que se tratan ambulatoriamente, se asocian de forma negativa con la supervivencia.

9.- El incremento del riesgo de muerte asociado a cada episodio de peritonitis es diferente según el germen causal: el mayor incremento se asocia a las peritonitis fúngicas, seguidas de las peritonitis por gérmenes gram negativos y las secundarias a gérmenes gram positivos.

10.- En nuestra serie, ni la ingesta proteica estimada por los valores de PCRn ni la permeabilidad peritoneal se asocian de forma independiente con la supervivencia de los pacientes, aunque el análisis univariante pudiera sugerir lo contrario.

11.- Las técnicas de DPA y DPCA son comparables en nuestra experiencia en términos de supervivencia de los pacientes. Tampoco el uso de soluciones de icodextrina se ha asociado a ningún cambio en la supervivencia de los pacientes.

12.- Nuestros resultados confirman la importancia de la FRR para la supervivencia de los pacientes en DP, si bien la presencia de un FGR superior a 3 ml/min no se ha acompañado de ningún beneficio adicional en cuanto a supervivencia.

13.- La dosis de diálisis administrada no se asocia en nuestro trabajo con la supervivencia de los pacientes en DP, ni antes ni después de la pérdida de la FRR.

8.2.2.- Factores asociados a la supervivencia de la técnica:

1.- El principal factor asociado a la supervivencia de la técnica en nuestra serie es la incidencia de peritonitis

2.- El riesgo de fracaso de la técnica es progresivamente mayor en los episodios secundarios a gérmenes gram positivos, gérmenes gram negativos, y hongos.

3.- No hemos objetivado diferencias en cuanto a la supervivencia de la técnica entre la DPA y la DPCA, ni tampoco con el uso de soluciones de icodextrina.

8.3.- La supervivencia de los pacientes anúricos:

1.- La supervivencia de los pacientes a partir de la pérdida de la FRR es muy limitada en nuestro estudio, situándose en un 72, 57 y 42% a 1,2 y 3 años, respectivamente.

2.- La supervivencia de los pacientes en DP tras la pérdida de la FRR es independiente del tiempo transcurrido hasta la anuria y del tiempo previo en TRS.

3.- Los factores asociados a la supervivencia de los pacientes anúricos son los mismos que los objetivados en el resto de la población estudiada a excepción, evidentemente, de la FRR; es decir, la edad, la comorbilidad, y la incidencia de peritonitis.



9.- BIBLIOGRAFIA.



- 1- Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005; 67(6):2089-100.
- 2- Fort J. Chronic renal failure: a cardiovascular risk factor. *Kidney Int Supl.* 2005; 99: S25-9.
- 3- Atkins RC. The epidemiology of chronic kidney disease. *Kidney Int Supl.* 2005; 94: S14-8.
- 4- Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2003; (1):1-12.
- 5- Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors--United States, 1999-2004. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2007; 56(8):161-5.
- 6- de Francisco ALM, De la Cruz JJ, Cases A, de la Figuera M, Egocheaga MI, Górriz JL, Llisterri JI, Marín R, Martínez Castela A. Prevalencia de insuficiencia renal en Centros de Atención Primaria en España: Estudio EROCAP. *Nefrología* 2007; 27 (3): 300-312.
- 7- Otero A, Gayoso P, García F, de Francisco AL; EPIRCE study group. Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: results of the pilot Spanish EPIRCE study. *Kidney Int Supl.* 2005; 99:S16-9.
- 8- García de Vinuesa. Factores de progresión de la enfermedad renal crónica. Prevención secundaria. *Nefrología* 2008; Supl 3: 17-21.

- 9- Górriz JL, Otero A. Impacto socio sanitario de la enfermedad renal crónica avanzada. *Nefrología* 2008; Supl 3: 7-15.
- 10- De Vecchi AF, Dratwa M, Wiedemann ME. Healthcare systems and end-stage renal disease (ESRD) therapies-an international review: costs and reimbursement/funding of ESRD therapies. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (Supl. 6): 31-41.
- 11- Valderrábano F. El tratamiento sustitutivo de la insuficiencia renal crónica en España. *Nefrología* 1992; 14 (Supl 1): 27-35.
- 12- Registro de Enfermos Renales 2006. Disponible en www.senefro.org/modules/subsection/files/informe_registro_enfermos_renales_2006.pdf?check_idfile=2923.
- 13- Caskey F, Steenkamp R, Ansell D. International comparison of UK registry data (chapter 17). *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22 (Supl 7): 185-93.
- 14- Ledebro I, Ronco C. The best dialysis therapy? Results from an international survey among nephrology professionals. *NDT Plus*. 2008;1(6):403-408.
- 15- Heaf JG, Løkkegaard H, Madsen M. Initial survival advantage of peritoneal dialysis relative to haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17(1):112-117.
- 16- Van Biesen W, Vanholder RC, Veys N, Dhondt A, Lameire NH. An evaluation of an integrative care approach for end-stage renal disease patients. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11(1):116-125.
- 17- Collins AJ, Hao W, Xia H, Ebben JP, Everson SE, Constantini EG, Ma JZ. Mortality risks of peritoneal dialysis and hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 1999; 34(6):1065-1074.

18- Shahab I, Khanna R, Nolph KD. Peritoneal dialysis or hemodialysis? A dilemma for the nephrologist. *Adv Perit Dial.* 2006; 22:180-185.

19- Nissenson AR, Prichard SS, Cheng IKP, Gokal R, Kubota M, Maiorca R, Riella MC, Rottembourg J, Stewart JH: ESRD modality selection into the 21st century: The importance of non-medical factors. *ASAIO J* 1997; 43: 143-150.

20- Nissenson AR, Prichard SS, Cheng IK, Gokal R, Kubota M, Maiorca R, Riella MC, Rottembourg J, Stewart JH: Non-medical factors that impact on ESRD modality selection. *Kidney Int* 1993; 40: S120-S127.

21- Van Wiesen W, Vanholder R, Lameire N. The role of peritoneal dialysis as the first-line renal replacement therapy. *Peri Dial Int* 2000, 20: 375-383.

22- Bouvier N, Durand PY, Testa A, Albert C, Planquois V, Ryckelynck JP, Lobbedez T. Regional discrepancies in peritoneal dialysis utilization in France: the role of the nephrologist's opinion about peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24(4):1293-1297.

23- Teixidó J, Borràs M, Martínez JC. Fundamentos teóricos de la diálisis peritoneal. En: Montenegro J. Olivares J, editores. *La diálisis peritoneal.* Madrid: DIBE SL; 1999; 57-115.

24- Gotloib L, Shostak A, Wajsbrodt V. Aspectos funcionales del peritoneo como membrana de diálisis vistos a través de la microscopía electrónica. En: Montenegro J. Olivares J, editores. *La diálisis peritoneal.* Madrid: DIBE SL; 1999: 27-56.

25- Fernández, E. Efemérides y curiosidades en el desarrollo de la diálisis peritoneal. En Coronel F editor. *Manual práctico de diálisis peritoneal.* Badalona: Atrium SL; 2005: 15-26.

26- Gokal R. History of peritoneal diálisis. En Gokal R, Khanna R, Krediet R, Nolph K editores. Textbook of peritoneal dialysis. Dordrech: Kluwer academic publishers; 2000: 1-17.

27- Popovich, R.P., Moncrief J.W., Decherd J.B., Bomar J.B. y Pyle W.K. The definition of a novel portable/wearable equilibrium peritoneal diálisis technique. Trans. Am Soc. Artif. Organs, 5: 64, 1976.

28- Popovich, R.P., Moncrief J.W, Nolph, K.D., Hados, A.J., Twardowski, Z.J., Pyle K.W. Continuous ambulatory peritoneal diálisis. Ann. Int.Med 1978; 88: 449-456.

29- Oreopoulus D.G. , Robson M, Izatt S., Clayton S., Deveber G.A. A simple and safe technique for continuous ambulatory peritoneal diálisis (CAPD). Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs 1978; 24: 484-489.

30- Gokal R. Peritoneal diálisis in the 21st Century: An analisis of current problems and future developments. J Am Soc Nephrol 13: S104-S116, 2002.

31- Macia M. Concepto de diálisis peritoneal, fisiología y anatomía. En Coronel F editor. Manual práctico de diálisis peritoneal. Badalona: Atrium SL; 2005: 27-32.

32- Coles GA, Williams JD. The management of ultrafiltration failure in peritoneal dialysis. Kidney Int. 1994; 48:S14-7.

33- Cruz, C. El acceso peritoneal. En: Montenegro J. Olivares J. editores. La diálisis peritoneal. Madrid: DIBE SL; 1999: 165-174.

34- Dombros N, Dratwa M, Feriani M, Gokal R, Heimbürger O, Krediet R, Plum J, Rodrigues A, Selgas R, Struijk D, Verger C; EBPG Expert Group on Peritoneal Dialysis. European best practice guidelines for peritoneal dialysis. 3 Peritoneal access. Nephrol Dial Transplant. 2005; 20 (Supl 9): 8-12.

35- Dombros N, Dratwa M, Feriani M, Gokal R, Heimbürger O, Krediet R, Plum J, Rodrigues A, Selgas R, Struijk D, Verger C; EBPG Expert Group on Peritoneal Dialysis. European best practice guidelines for peritoneal dialysis. 4 Continuous ambulatory peritoneal dialysis delivery systems. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20 (Supl 9):13-15.

36- Diaz-Buxó. Diálisis peritoneal automática. En: Montenegro J. Olivares J. editores. *La diálisis peritoneal*. Madrid: DIBE SL; 1999: 245-259.

37- Dombros N, Dratwa M, Feriani M, Gokal R, Heimbürger O, Krediet R, Plum J, Rodrigues A, Selgas R, Struijk D, Verger C; EBPG Expert Group on Peritoneal Dialysis. European best practice guidelines for peritoneal dialysis. 6 Automated peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20 (Supl 9):21-23.

38- Pérez V, Borrego F, Pérez P, Liébana A. Soluciones de diálisis peritoneal. En Coronel F editor. *Manual práctico de diálisis peritoneal*. Badalona: Atrium SL; 2005: 69-76.

39- Dombros N, Dratwa M, Feriani M, Gokal R, Heimbürger O, Krediet R, Plum J, Rodrigues A, Selgas R, Struijk D, Verger C; EBPG Expert Group on Peritoneal Dialysis. European best practice guidelines for peritoneal dialysis. 5 Peritoneal dialysis solutions. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20 (Supl 9):16-20.

40- Dombros N, Dratwa M, Feriani M, Gokal R, Heimbürger O, Krediet R, Plum J, Rodrigues A, Selgas R, Struijk D, Verger C; EBPG Expert Group on Peritoneal Dialysis. European best practice guidelines for peritoneal dialysis. 7 Adequacy of peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20 (Supl 9):24-27.

41- Bajo A, Selgas R. Adecuación en diálisis peritoneal. En: Montenegro J. Olivares J. editores. *La diálisis peritoneal*. Madrid: DIBE SL; 1999: 273-290.

- 42- Sargent JA, Gotch FA. Mathematic modeling of dialysis therapy. *Kidney Int Suppl.* 1980;10: S2-10.
- 43- Lowrie EG, Laird NM, Parker TF, Sargent JA. Effect of the hemodialysis prescription of patient morbidity: report from the National Cooperative Dialysis Study. *N Engl J Med.* 1981;305(20):1176-1181.
- 44- Lowrie EG, Teehan BP. Principles of prescribing dialysis therapy: implementing recommendations from the National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int Suppl.* 1983;(13):S113-122.
- 45- Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int.* 1985; 28(3):526-34.
- 46- Botella J. Evolución de la técnica y diálisis adecuada. *Nefrología* 1996 (16), (Supl. 4): 43-49.
- 47- Keshaviah PR, Nolph KD, Van Stone JC. The peak concentration hypothesis: a urea kinetic approach to comparing the adequacy of continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) and hemodialysis. *Perit Dial Int.* 1989; 9 (4):257-260.
- 48- K/ DOQI Clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy, update 2006:Guideline 2. Peritoneal Dialysis Solute Clearance Targets and Measurement. Disponible en:
www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_updates/doqi_uptoc.html#pd
- 49- Dombros N, Dratwa M, Feriani M, Gokal R, Heimbürger O, Krediet R, Plum J, Rodrigues A, Selgas R, Struijk D, Verger C; EBPG Expert Group on Peritoneal Dialysis. European best practice guidelines for peritoneal dialysis. 8 Nutrition in peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20 (Supl 9): 28-33.

50- Stein A, Walls J. The correlation between Kt/V and protein catabolic rate--a self-fulfilling prophecy. *Nephrol Dial Transplant*. 1994; 9(7):743-745.

51- Harty JC, Boulton H, Curwell J, Heelis N, Uttley L, Venning MC, Gokal R. The normalized protein catabolic rate is a flawed marker of nutrition in CAPD patients. *Kidney Int*. 1994;45(1):103-109

52- Davies SJ. Mitigating peritoneal membrane characteristics in modern peritoneal dialysis therapy. *Kidney Int Suppl*. 2006; 103: S76-83.

53- Twardowski ZJ, Nolph K.O, Khanna R, Prowant BF, Ryan LP, Moore HL, Nielsen MP. Peritoneal equilibration test. *Perit. Dial. Int*. 1987; 7: 138-148.

54- Boeschoten E. Continuous peritoneal dialysis. En Gokal R, Khanna R, Krediet R, Nolph K editores. *Textbook of peritoneal dialysis*. Dordrech; 2000: Kluwer academic publishers; 387-417.

55- Bender FH, Bernardini J, Piraino B. Prevention of infectious complications in peritoneal dialysis: best demonstrated practices. *Kidney Int Suppl*. 2006; 103: S44-54.

56- Keane WF, Bailie GR, Boeschoten E, Gokal R, Golper TA, Holmes CJ, Kawaguchi Y, Piraino B, Riella M, Vas S; International Society for Peritoneal Dialysis. Adult peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations: 2000 update. *Perit Dial Int*. 2000; 20(4):396-411.

57- Montenegro J, Molina A, Rodríguez-Palomares J, González-Parra E. Peritonitis en diálisis peritoneal. Guías de práctica clínica en diálisis peritoneal. Sociedad Española de Nefrología. Octubre 2005. Disponible en: www.senefro.org/modules/subsection/files/guas_de_dilisis_peritoneal.pdf?check_idfile=1173.

58-Remón C, Torán D. Infecciones del orificio de salida y del tunel subcutáneo. En Coronel F, editor. Manual práctico de diálisis peritoneal. Badalona: Atrium SL; 2005: 185-192.

59-Tornero F, Usón J, Ruiz Laiglesia J, Rincón B. Complicaciones de la técnica. En Coronel F, editor. Manual práctico de diálisis peritoneal. Badalona: Atrium SL; 2005: 145-150.

60- Mujais S, Nolph K, Gokal R, Blake P, Burkart J, Coles G, Kawaguchi Y, Kawanishi H, Korbet S, Krediet R, Lindholm B, Oreopoulos D, Rippe B, Selgas R. Evaluation and management of ultrafiltration problems in peritoneal dialysis. International Society for Peritoneal Dialysis Ad Hoc Committee on Ultrafiltration Management in Peritoneal Dialysis. Perit Dial Int. 2000; 20 (Supl 4):S5-21.

61-Remón C, Miguel A, Perez-Bañasco V, Caravaca F. Problemas de ultrafiltración y en el balance de líquidos en el paciente en diálisis peritoneal. Guías de práctica clínica en diálisis peritoneal. SEN. Octubre 2005. Disponible en: www.senefro.org/modules/subsection/files/guas_de_dilisis_peritoneal.pdf?check_idfile=1173

62-Otero A. Esclerosis peritoneal encapsulante. En Coronel F, editor. Manual práctico de diálisis peritoneal. Badalona: Atrium SL; 2005: 173-183.

63-Gokal R, Jakubowski C, King J, Hunt L, Bogle S, Baillod R, Marsh F, Ogg C, Oliver D, Ward M, y colaboradores Outcome in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis and haemodialysis: 4-year analysis of a prospective multicentre study. Lancet. 1987;2(8568):1105-1109

64-Wright LF. Survival in patients with end stage renal disease. Am J Kidney Dis 1991; 17: 25-28.

65- Blake PG, Sombolos K, Abraham G, Weissgarten J, Pemberton R, Chu GL, Oreopoulos DG. Lack of correlation between urea kinetic indices and clinical outcomes in CAPD patients. *Kidney Int.* 1991; 39 (4):700-706.

66- De Alvaro F, Bajo MA, Alvarez-Ude F, Vigil A, Molina A, Coronel F, Selgas R. Adequacy of peritoneal dialysis: does kt/v have the same predictive value as in HD? A multicenter study. *Adv Perit Dial.* 1992; 8: 93-97.

67- Selgas R, Bajo MA, Fernandez-Reyes MJ, Bosque E, Lopez-Revuelta K, Jimenez C, Borrego F, de Alvaro F. An analysis of adequacy of dialysis in a selected population on CAPD for over 3 years: the influence of urea and creatinine kinetics. *Nephrol Dial Transplant.* 1993;8(11):1244-1253.

68- Khan IH, Catto GR, Edward N, Fleming LW, Henderson IS, MacLeod AM. Influence of coexisting disease on survival on renal-replacement therapy. *Lancet.* 1993; 341(8842):415-418.

69- Genestier S, Hedelin G, Schaffer P, Faller B. Prognostic factors in CAPD patients: a retrospective study of a 10-year period. *Nephrol Dial Transplant.* 1995; 10 (10):1905-1911.

70- Maiorca R, Brunori G, Zubani R, Cancarini GC, Manili L, Camerini C, Movilli E, Pola A, d'Avolio G, Gelatti U. Predictive value of dialysis adequacy and nutritional indices for mortality and morbidity in CAPD and HD patients. A longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant.* 1995; 10(12):2295-2305.

71- CANADA-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 1996; 7:198–207.

72- Davies SJ, Bryan J, Phillips L, Russell GI. The predictive value of KT/V and peritoneal solute transport in CAPD patients is dependent on the type of comorbidity present. *Perit Dial Int.* 1996;16 (Supl 1):S158-162.

73- Fried LF, Bernardini J, Johnston JR, Piraino B. Peritonitis influences mortality in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1996; 7(10):2176-2182.

74- Rodríguez-Carmona A, García Falcón T, Pérez Fontán M, Bouza P, Adeva M, Rivera CF, Valdés F. Survival on chronic peritoneal dialysis: have results improved in the 1990s? *Perit Dial Int.* 1996;16 (Supl 1):S410-413.

75- Maiorca R, Cancarini GC, Zubani R, Camerini C, Manili L, Brunori G, Movilli E. CAPD viability: a long-term comparison with hemodialysis. *Perit Dial Int.* 1996 May-Jun;16(3):276-287.

76- Miguel A, Garcia Ramón R, Torregrosa I. Morbimortalidad en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA): Siete años de experiencia. *Nefrología* 1997; 17 (3): 233-240.

77- Churchill DN, Thorpe KE, Vonesh EF, Keshaviah PR. Lower probability of patient survival with continuous peritoneal dialysis in the United States compared with Canada. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol.* 1997; 8(6):965-971.

78- Wilkie ME, Plant MJ, Edwards L, Brown CB. Icodextrin 7.5% dialysate solution (glucose polymer) in patients with ultrafiltration failure: extension of CAPD technique survival. *Perit Dial Int.* 1997; 17(1):84-87.

79- Woodrow G, Turney JH, Brownjohn AM. Technique failure in peritoneal dialysis and its impact on patient survival. *Perit Dial Int.* 1997;17(4):360-364.

80- Churchill DN, Thorpe KE, Nolph KD, Keshaviah PR, Oreopoulos DG, Pagé D. Increased peritoneal membrane transport is associated with decreased patient

and technique survival for continuous peritoneal dialysis patients. The Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol*. 1998; 9(7):1285-1292.

81- Davies SJ, Phillips L, Russell GI. Peritoneal solute transport predicts survival on CAPD independently of residual renal function. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(4):962-968.

82- Wang T, Heimbürger O, Waniewski J, Bergström J, Lindholm B. Increased peritoneal permeability is associated with decreased fluid and small-solute removal and higher mortality in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(5):1242-1249.

83- Noh H, Lee SW, Kang SW, Shin SK, Choi KH, Lee HY, Han DS. Serum C-reactive protein: a predictor of mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 1998; 18(4):387-394.

84- Jager KJ, Merkus MP, Dekker FW, Boeschoten EW, Tijssen JG, Stevens P, Bos WJ, Krediet RT. Mortality and technique failure in patients starting chronic peritoneal dialysis: results of The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis. NECOSAD Study Group. *Kidney Int*. 1999; 55(4):1476-1485.

85- Diaz-Buxo JA, Lowrie EG, Lew NL, Zhang SM, Zhu X, Lazarus JM. Associates of mortality among peritoneal dialysis patients with special reference to peritoneal transport rates and solute clearance. *Am J Kidney Dis*. 1999; 33(3):523-534.

86- Szeto CC, Lai KN, Wong TY, Law MC, Leung CB, Yu AW, Li PK. Independent effects of residual renal function and dialysis adequacy on nutritional status and patient outcome in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*. 1999; 34(6):1056-1064.

87- Shemin D, Bostom AG, Lambert C, Hill C, Kitsen J, Klinger AS. Residual renal function in a large cohort of peritoneal dialysis patients: change over time, impact on mortality and nutrition. *Perit Dial Int.* 2000; 20(4):439-444.

88- Cueto-Manzano AM, Correa-Rotter R. Is high peritoneal transport rate an independent risk factor for CAPD mortality? *Kidney Int.* 2000; 57(1):314-320.

89- Szeto CC, Wong TY, Leung CB, Wang AY, Law MC, Lui SF, Li PK. Importance of dialysis adequacy in mortality and morbidity of chinese CAPD patients. *Kidney Int.* 2000; 58(1):400-407.

90- Rocco M, Soucie JM, Pastan S, McClellan WM. Peritoneal dialysis adequacy and risk of death. *Kidney Int.* 2000; 58(1):446-457.

91- Chung SH, Chu WS, Lee HA, Kim YH, Lee IS, Lindholm B, Lee HB. Peritoneal transport characteristics, comorbid diseases and survival in CAPD patients. *Perit Dial Int.* 2000; 20(5):541-547.

92- Bhaskaran S, Schaubel DE, Jassal SV, Thodis E, Singhal MK, Bargman JM, Vas SI, Oreopoulos DG. The effect of small solute clearances on survival of anuric peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2000; 20(2):181-187.

93- Schaubel DE, Fenton SS. Trends in mortality on peritoneal dialysis: Canada, 1981-1997. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11(1):126-133.

94- Merkus MP, Jager KJ, Dekker FW, de Haan RJ, Boeschoten EW, Krediet RT. Predictors of poor outcome in chronic dialysis patients: The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis. The NECOSAD Study Group. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35(1):69-79.

95- Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN; CANUSA Peritoneal Dialysis Study Group. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to

adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12(10):2158-2162.

96- Aslam N, Bernardini J, Fried L, Piraino B. Peritoneal dialysis clearance can replace residual renal function. *Perit Dial Int.* 2001; 21(3):263-268.

97- Park HC, Kang SW, Choi KH, Ha SK, Han DS, Lee HY. Clinical outcome in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients is not influenced by high peritoneal transport status. *Perit Dial Int.* 2001; 21 (Supl 3):S80-85.

98- Schaubel DE, Blake PG, Fenton SS. Trends in CAPD technique failure: Canada, 1981-1997. *Perit Dial Int.* 2001; 21(4):365-371.

99- Utaş C; Turkish Multicenter Peritoneal Dialysis Study Group. Patient and technique survival on CAPD in Turkey. *Perit Dial Int.* 2001; 21(6):602-606.

100- Schaubel DE, Blake PG, Fenton SS. Effect of renal center characteristics on mortality and technique failure on peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2001; 60(4):1517-1524.

101- Fried L, Bernardini J, Piraino B. Charlson comorbidity index as a predictor of outcomes in incident peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37(2):337-342.

102- Mittman N, Avram MM, Oo KK, Chattopadhyay J. Serum prealbumin predicts survival in hemodialysis and peritoneal dialysis: 10 years of prospective observation. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38(6):1358-1364.

103- Sancho A, Pérez Ruixo JJ, Górriz JL, Miguel A, García Ramón R, Avila A. Factores de riesgo asociados con la supervivencia en pacientes en programa de diálisis peritoneal. *Nefrología.* 2001; 21(2):160-166.

104- Szeto CC, Wong TY, Chow KM, Leung CB, Law MC, Wang AY, Lui SF, Li PK. Impact of dialysis adequacy on the mortality and morbidity of anuric

Chinese patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12(2):355-360.

105- Ateş K, Nergizoğlu G, Keven K, Sen A, Kutlay S, Ertürk S, Duman N, Karatan O, Ertuğ AE. Effect of fluid and sodium removal on mortality in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2001; 60(2):767-776.

106- Cueto-Manzano AM, Quintana-Piña E, Correa-Rotter R. Long-term CAPD survival and analysis of mortality risk factors: 12-year experience of a single Mexican center. *Perit Dial Int.* 2001; 21(2):148-153.

107- Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos A, Moran J, Mujais S; Mexican Nephrology Collaborative Study Group. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13(5):1307-1320.

108- Rocco MV, Frankenfield DL, Prowant B, Frederick P, Flanigan MJ; Centers for Medicare & Medicaid Services Peritoneal Dialysis Core Indicators Study Group. Risk factors for early mortality in U.S. peritoneal dialysis patients: impact of residual renal function. *Perit Dial Int.* 2002; 22(3):371-379.

109- Miguel A, García-Ramón R, Pérez-Contreras J, Gómez-Roldán C, Alvariño J, Escobedo J, García H, Lanuza M, López-Menchero R, Olivares J, Tornero F, Albero D; Levante PD Multicenter group. Comorbidity and mortality in peritoneal dialysis: a comparative study of type 1 and 2 diabetes versus nondiabetic patients. *Peritoneal dialysis and diabetes. Nephron.* 2002; 90(3):290-296.

110- Huisman RM, Nieuwenhuizen MG, Th de Charro F. Patient-related and centre-related factors influencing technique survival of peritoneal dialysis in The Netherlands. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17(9):1655-1660.

111- Davies SJ, Phillips L, Naish PF, Russell GI. Quantifying comorbidity in peritoneal dialysis patients and its relationship to other predictors of survival. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17(6):1085-1092.

112- Chung SH, Heimbürger O, Stenvinkel P, Qureshi AR, Lindholm B. Association between residual renal function, inflammation and patient survival in new peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18(3):590-597.

113- Chung SH, Heimbürger O, Stenvinkel P, Wang T, Lindholm B. Influence of peritoneal transport rate, inflammation, and fluid removal on nutritional status and clinical outcome in prevalent peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2003 ; 23(2):174-183.

114- Johnson DW, Vincent K, Blizzard S, Rumpfeld M, Just P. Cost savings from peritoneal dialysis therapy time extension using icodextrin.. *Adv Perit Dial*. 2003; 19: 81-85.

115- Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, van Manen JG, Boeschoten EW, Krediet RT; NECOSAD Study Group. The relative importance of residual renal function compared with peritoneal clearance for patient survival and quality of life: an analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD)-2. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41(6):1293-1302.

116- Fried L, Bernardini J, Piraino B. Comparison of the Charlson Comorbidity Index and the Davies score as a predictor of outcomes in PD patients. *Perit Dial Int*. 2003; 23(6):568-573.

117- Lo WK, Ho YW, Li CS, Wong KS, Chan TM, Yu AW, Ng FS, Cheng IK. Effect of Kt/V on survival and clinical outcome in CAPD patients in a randomized prospective study. *Kidney Int*. 2003; 64(2):649-656.

- 118- Guo A, Mujais S. Patient and technique survival on peritoneal dialysis in the United States: evaluation in large incident cohorts. *Kidney Int Suppl.* 2003; (88):S3-12
- 119- Brown EA, Davies SJ, Rutherford P, Meeus F, Borrás M, Riegel W, Divino Filho JC, Vonesh E, van Bree M; EAPOS Group. Survival of functionally anuric patients on automated peritoneal dialysis: the European APD Outcome Study. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14(11):2948-2957.
- 120- Snyder JJ, Foley RN, Gilbertson DT, Vonesh EF, Collins AJ. Body size and outcomes on peritoneal dialysis in the United States. *Kidney Int.* 2003; 64(5):1838-1844.
- 121- Szeto CC, Wong TY, Chow KM, Leung CB, Law MC, Li PK. Independent effects of renal and peritoneal clearances on the mortality of peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2004; 24(1):58-64.
- 122- Lo WK, Lui SL, Chan TM, Li FK, Lam MF, Tse KC, Tang SC, Choy CB, Lai KN. Minimal and optimal peritoneal Kt/V targets: results of an anuric peritoneal dialysis patient's survival analysis. *Kidney Int.* 2005; 67(5):2032-2038.
- 123- Jansen MA, Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten E, Krediet RT; NECOSAD Study Group. Predictors of survival in anuric peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2005; 68(3):1199-1205.
- 124- Goldfarb-Rumyantzev AS, Baird BC, Leypoldt JK, Cheung AK. The association between BP and mortality in patients on chronic peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20(8):1693-701.
- 125- Chung SH, Heimbürger O, Lindholm B, Lee HB. Peritoneal dialysis patient survival: a comparison between a Swedish and a Korean centre. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20(6):1207-1213.

- 126- Wang AY, Woo J, Wang M, Sea MM, Sanderson JE, Lui SF, Li PK. Important differentiation of factors that predict outcome in peritoneal dialysis patients with different degrees of residual renal function. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20(2):396-403.
- 127- Trivedi H, Tan SH, Prowant B, Sherman A, Voinescu CG, Atalla J, Khanna R, Nolph K. Predictors of death in patients on peritoneal dialysis: the Missouri Peritoneal Dialysis Study. *Am J Nephrol*. 2005; 25(5):466-473.
- 128- Lee HY, Choi HY, Park HC, Seo BJ, Do JY, Yun SR, Song HY, Kim YH, Kim YL, Kim DJ, Kim YS, Kim MJ, Shin SK. Changing prescribing practice in CAPD patients in Korea: increased utilization of low GDP solutions improves patient outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21(10):2893-2899.
- 129- Lam MF, Tang C, Wong AK, Tong KL, Yu AW, Li CS, Cheung KO, Lai KN. ASPD: A prospective study of adequacy in Asian patients on long term, small volume, continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2006; 26(4):466-474.
- 130- Kumar A, Gulati S, Sharma RK. Association between BP and mortality in patients on chronic peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21(4):1126-1127.
- 131- M M Avram, P A Fein, M A Rafiq, T Schloth, J Chattopadhyay and N Mittman. Malnutrition and inflammation as predictors of mortality in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2006, 70: S4-S7.
- 132- Rumpsfeld M, McDonald SP, Johnson DW. 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):271-278.

133- C. Remón, P. L. Quirós, V. Pérez Bañasco, D. Torán, F. Tejuca, M. J. Merino, J. Guerrero, A. Ruiz, M. C. Páez, E. Martínez, M. J. Espigares, L. González, G. Martín, P. Castro y E. Fernández. Informe del registro de pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento con diálisis peritoneal de Andalucía: período 1999-2004. *Nefrología* 2006; 26: 45-55.

134- Davies SJ, Brown EA, Reigel W, Clutterbuck E, Heimbürger O, Diaz NV, Mellote GJ, Perez-Contreras J, Scanziani R, D'Auzac C, Kuypers D, Divino Filho JC; EAPOS Group. What is the link between poor ultrafiltration and increased mortality in anuric patients on automated peritoneal dialysis? Analysis of data from EAPOS. *Perit Dial Int.* 2006; 26(4):458-465.

135- Mujais S, Story K. Peritoneal dialysis in the US: evaluation of outcomes in contemporary cohorts. *Kidney Int Suppl.* 2006 ; 103: S21-26.

136- Mujais S, Story K. Patient and technique survival on peritoneal dialysis in patients with failed renal allograft: a case-control study. *Kidney Int Suppl.* 2006; (103):S133-137.

137- Rodrigues AS, Matos CB, Silva F, Fonseca I, Nogueira C, Santos J, Silva AS, Cabrita A. Long-term peritoneal dialysis experience in Portugal. *Int J Artif Organs.* 2006 ;29(12):1109-1116.

138- Habib AN, Baird BC, Leyboldt JK, Cheung AK, Goldfarb-Rumyantzev AS. The association of lipid levels with mortality in patients on chronic peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21(10):2881-2892.

139- Verger C, Ryckelynck JP, Duman M, Veniez G, Lobbedez T, Boulanger E, Moranne O. French peritoneal dialysis registry (RDPLF): outline and main results. *Kidney Int Suppl.* 2006; 103: S12-20.

- 140- Kuriyama R, Tranaeus A, Ikegami T. Icodextrin reduces mortality and the drop-out rate in Japanese peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial*. 2006;22:108-110
- 141- Reyes MJ, Bajo MA, Hevíá C, Del Peso G, Ros S, de Miguel AG, Cirugeda A, Castro MJ, Sánchez-Tomero JA, Selgas R. Inherent high peritoneal transport and ultrafiltration deficiency: their mid-term clinical relevance. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22(1):218-223.
- 142- Nakamoto H, Kawaguchi Y, Suzuki H. Is technique survival on peritoneal dialysis better in Japan? *Perit Dial Int*. 2006; 26(2):136-143.
- 143- Han SH, Lee SC, Ahn SV, Lee JE, Choi HY, Kim BS, Kang SW, Choi KH, Han DS, Lee HY. Improving outcome of CAPD: twenty-five years' experience in a single Korean center. *Perit Dial Int*. 2007; 27(4):432-440.
- 144- Wang AY, Lam CW, Yu CM, Wang M, Chan IH, Zhang Y, Lui SF, Sanderson JE. N-terminal pro-brain natriuretic peptide: an independent risk predictor of cardiovascular congestion, mortality, and adverse cardiovascular outcomes in chronic peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18(1):321-330.
- 145- Goldfarb-Rumyantzev AS, Habib AN, Baird BC, Barenbaum LL, Cheung AK. The association of lipid-modifying medications with mortality in patients on long-term peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2007; 50(5):791-802.
- 146- Fang W, Qian J, Lin A, Rowaie F, Ni Z, Yao Q, Bargman JM, Oreopoulos DG. Comparison of peritoneal dialysis practice patterns and outcomes between a Canadian and a Chinese centre. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23(12):4021-4028.

147- Badve SV, Hawley CM, McDonald SP, Mudge DW, Rosman JB, Brown FG, Johnson DW. Automated and continuous ambulatory peritoneal dialysis have similar outcomes. *Kidney Int.* 2008; 73(4):480-488.

148- Dong J, Li YJ, Lu XH, Gan HP, Zuo L, Wang HY. Correlations of lean body mass with nutritional indicators and mortality in patients on peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2008; 73(3):334-340.

149- Sanchez AR, Madonia C, Rascon-Pacheco RA. Improved patient/technique survival and peritonitis rates in patients treated with automated peritoneal dialysis when compared to continuous ambulatory peritoneal dialysis in a Mexican PD center. *Kidney Int Suppl.* 2008 ; 108: S76-80.

150- Fried L, Hebah N, Finkelstein F, Piraino B. Association of Kt/V and Creatinine Clearance with Outcomes in Anuric Peritoneal Dialysis Patients. *Am J Kidney Dis.* 2008; 52(6):1122-1130.

151- Yang X, Fang W, Bargman JM, Oreopoulos DG. High peritoneal permeability is not associated with higher mortality or technique failure in patients on automated peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2008; 28(1):82-92.

152- Sipahioglu MH, Aybal A, Unal A, Tokgoz B, Oymak O, Utas C. Patient and technique survival and factors affecting mortality on peritoneal dialysis in Turkey: 12 years' experience in a single center. *Perit Dial Int.* 2008; 28(3):238-245.

153- Fang W, Yang X, Kothari J, Khandelwal M, Naimark D, Jassal SV, Bargman J, Oreopoulos DG. Patient and technique survival of diabetics on peritoneal dialysis: one-center's experience and review of the literature. *Clin Nephrol.* 2008; 69(3):193-200.

154- Liu JH, Chen CC, Wang SM, Chou CY, Liu YL, Kuo HL, Lin HH, Wang IK, Yang YF, Huang CC. Association Between Pulse Pressure and 30-Month All-

Cause Mortality in Peritoneal Dialysis Patients. *Am J Hypertens.* 2008; 21 (12). 1318-1323.

155- Fang W, Oreopoulos DG, Bargman JM. Use of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers and survival in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23(11):3704-3710.

156- Udayaraj UP, Steenkamp R, Caskey FJ, Rogers C, Nitsch D, Ansell D, Tomson CR. Blood Pressure and Mortality Risk on Peritoneal Dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53 (1): 70-78.

157- Yang X, Fang W, Bargman JM, Oreopoulos DG. High peritoneal permeability is not associated with higher mortality or technique failure in patients on automated peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2008; 28(1):82-92.

158- Liao CT, Chen YM, Shiao CC, Hu FC, Huang JW, Kao TW, Chuang HF, Hung KY, Wu KD, Tsai TJ. Rate of decline of residual renal function is associated with all-cause mortality and technique failure in patients on long-term peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* En prensa 2009 (Epub Feb 18).

159- Portolés J, Del Peso G, Fernández-Reyes MJ, Bajo MA, López-Sánchez P; the GCDP. Previous comorbidity and lack of patient free choice of technique predict early mortality in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2009 Mar; 29(2):150-157.

160- Khan IH. Comorbidity: the major challenge for survival and quality of life in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13 (Supl 1):76-79.

161- Van Manen JG, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, Bossuyt PM, Krediet RT; NECOSAD-Study Group. Adjustment for comorbidity in studies on health status in ESRD patients: which comorbidity index to use? *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14(2):478-485.

162- Mujais S. Microbiology and outcomes of peritonitis in North America. *Kidney Int Suppl.* 2006; 103: S55-62.

163- Davies SJ, Woodrow G, Donovan K, Plum J, Williams P, Johansson AC, Bosselmann HP, Heimbürger O, Simonsen O, Davenport A, Tranaeus A, Divino Filho JC. Icodextrin improves the fluid status of peritoneal dialysis patients: results of a double-blind randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14(9):2338- 2344.

164- Rabindranath KS, Adams J, Ali TZ, Daly C, Vale L, Macleod AM. Automated vs continuous ambulatory peritoneal dialysis: a systematic review of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22(10):2991-2998.

165- Brimble KS, Walker M, Margetts PJ, Kundhal KK, Rabbat CG. Meta-analysis: peritoneal membrane transport, mortality, and technique failure in peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17(9):2591-2598.

166- Foster DW. Diabetes mellitus. En Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher K, Petersdorf R, Martin J, Fauci A, Root R editores. *Harrison's principles of internal medicine.* New York: McGraw Hill; 1991: 1739-1759.

167- Podolsky DK, Isselbacher KJ. Cirrhosis of the liver. En Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher K, Petersdorf R, Martin J, Fauci A, Root R editores. *Harrison's principles of internal medicine.* New York: McGraw Hill; 1991:1340-1350.

168- Ingram RH. Chronic bronchitis, emphysema and airway obstruction. En Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher K, Petersdorf R, Martin J, Fauci A, Root R editores. *Harrison's principles of internal medicine.* New York: McGraw Hill; 1991: 1074-1082.

169- van Manen JG, van Dijk PC, Stel VS, Dekker FW, Clèries M, Conte F, Feest T, Kramar R, Leivestad T, Briggs JD, Stengel B, Jager KJ. Confounding effect

of comorbidity in survival studies in patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22(1):187-195.

170- Watson PE, Watson ID, Batt RD; Total body water volumen for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J clin Nutr* 1980; 33: 27-39.

171- Bergström J, Heimbürger O, Lindholm B. Calculation of the protein equivalent of total nitrogen appearance from urea appearance. Which formulas should be used? *Perit Dial Int* 1998; 18:467-473.

172- Bland MB, Altman DG. Statistics notes: Multiple significance test: The Bonferroni method. *BMJ* 1995; 310: 70.

173- Jeyarajah S, Papagrigoriadis S. Diverticular disease increases and effects younger ages: an epidemiological study of 10-year trends. *Int J Colorectal Dis*. 2008 Jun;23 (6):619-27.

174- Eide TJ, Stalberg H. Diverticular disease of the large intestine in Northern Norway. *Gut* 1979; 20: 609-615.

175- Ward RA, Brier ME. Retrospective analyses of large medical databases: what do they tell us? *J Am Soc Nephrol*. 1999 Feb;10(2):429-432.

176- Shlipak M, Stehman-Breen C. Observational research databases in renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Dec; 16(12):3477-3484.

177- Gill JS, Abichandani R, Khan S, Kausz AT, Pereira BJ. Opportunities to improve the care of patients with kidney transplant failure. *Kidney Int*. 2002; 61(6):2193-2200.

178- Davies SJ. Peritoneal dialysis in the patient with a failing renal allograft. *Perit Dial Int*. 2001; 21 (Supl 3):S280-284.

- 179- de Jonge H, Bammens B, Lemahieu W, Maes BD, Vanrenterghem Y. Comparison of peritoneal dialysis and haemodialysis after renal transplant failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21(6):1669-1674.
- 180- Churchill DN, Thorpe KE, Teehan BP. Treatment of Diabetics with End Stage Renal Disease: Lessons from the Canada-USA (CANUSA) study of peritoneal dialysis. *Semin Dial* 1997; 10: 215-218.
- 181- Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med*. 1998; 17; 339(12):799-805.
- 182- McCullough PA, Li S, Jurkovitz CT, Stevens L, Collins AJ, Chen SC, Norris KC, McFarlane S, Johnson B, Shlipak MG, Obialo CI, Brown WW, Vassaloti J, Whaley-Connell AT, Brenner RM, Bakris GL; KEEP Investigators. Chronic kidney disease, prevalence of premature cardiovascular disease, and relationship to short-term mortality. *Am Heart J*. 2008; 156 (2):277-283.
- 183- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: The clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:S112-S119.
- 184- Van Biesen W, Vanholder R, Verbeke F, Lameire N. Is peritoneal dialysis associated with increased cardiovascular morbidity and mortality? *Perit Dial Int*. 2006; 26(4):429-434.
- 185- Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, Chen SC, Everson S, Constantini E, Grimm R, McBean M, Xue J, Chavers B, Matas A, Manning W, Louis T, Pan W, Liu J, Li S, Roberts T, Dalleska F, Snyder J, Ebben J, Frazier E, Sheets D, Johnson R, Li S, Dunning S, Berrini D, Guo H, Solid C, Arko C, Daniels F, Wang X, Forrest B, Gilbertson D, St Peter W, Frederick P, Eggers P, Agodoa L. Excerpts from the United

States Renal Data System 2003 Annual Data Report: atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42 (Supl. 5):S1-230.

186- Bostom AG, Shemin D, Verhoef P, Nadeau MR, Jacques PF, Selhub J, Dworkin L, Rosenberg IH. Elevated fasting total plasma homocysteine levels and cardiovascular disease outcomes in maintenance dialysis patients. A prospective study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17(11):2554-2558.

187- Ohkuma T, Minagawa T, Takada N, Ohno M, Oda H, Ohashi H. C-reactive protein, lipoprotein(a), homocysteine, and male sex contribute to carotid atherosclerosis in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42(2):355-356.

188- Ducloux D, Bresson-Vautrin C, Kribs M, Abdelfatah A, Chalopin JM. C-reactive protein and cardiovascular disease in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 62(4):1417-1422.

189- Suliman ME, Lindholm B, Bárány P, Qureshi AR, Stenvinkel P. Homocysteine-lowering is not a primary target for cardiovascular disease prevention in chronic kidney disease patients. *Semin Dial.* 2007; 20(6):523-529.

190- Guzon OJ, Dellsperger KC. Cardiovascular issues in dialysis patients: challenges and newer insights. *Adv Perit Dial.* 2006; 22:111-115.

191- K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. 2006 updates. Overview of Epidemiology of Cardiovascular Disease. Disponible en: www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_cvd/index.htm.

192- Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray D, Barre PE. Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int.* 1996; 49 (5):1428-1434.

- 193- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barré PE. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol.* 1995; 5(12):2024-2031.
- 194- Vázquez E, Sánchez-Perales C, Borrego F, Garcia-Cortés MJ, Lozano C, Guzmán M, Gil JM, Borrego MJ, Pérez V. Influence of atrial fibrillation on the morbido-mortality of patients on hemodialysis. *Am Heart J.* 2000; 140 (6):886-890.
- 195- Genovesi S, Vincenti A, Rossi E, Pogliani D, Acquistapace I, Stella A, Valsecchi MG. Atrial fibrillation and morbidity and mortality in a cohort of long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2008; 51(2):255-262.
- 196- Maiorca R, Cancarini GC, Brunori G, Camerini C, Manili L. Morbidity and mortality of CAPD and hemodialysis. *Kidney Int Suppl.* 1993; 40:S4-15.
- 197- Abbott KC, Trespalacios FC, Taylor AJ, Agodoa LY. Atrial fibrillation in chronic dialysis patients in the United States: risk factors for hospitalization and mortality. *BMC Nephrol.* 2003; 24; 4: 1-10.
- 198- Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE. Long-term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients. *Kidney Int.* 1998; 54(5):1720-1725.
- 199- Renke M, Zegrzda D, Liberek T, Dudziak M, Lichodziejewska-Niemierko M, Kubasik A, Rutkowski B. Interrelationship between cardiac structure and function and incidence of arrhythmia in peritoneal dialysis patients. *Int J Artif Organs.* 2001 ;24(6):374-379
- 200- Rajagopalan S, DelleGrottaglie S, Furniss AL, Gillespie BW, Satayathum S, Lameire N, Saito A, Akiba T, Jadoul M, Ginsberg N, Keen M, Port FK, Mukherjee D, Saran R. Peripheral arterial disease in patients with end-stage renal

disease: observations from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Circulation*. 2006; 114(18):1914-1922.

201- Guerrero A, Montes R, Muñoz-Terol J, Gil-Peralta A, Toro J, Naranjo M, González-Pérez P, Martín-Herrera C, Ruiz-Fernández A. Peripheral arterial disease in patients with stages IV and V chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21(12):3525-3531.

202- Iseki K, Yamazato M, Tozawa M, Takishita S. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2002; 61(5):1887-1893.

203- Bianchi G. Hypertension in chronic renal failure and end-stage renal disease patients treated with haemodialysis or peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15 (Supl 5):105-110.

204- Zager PG, Nikolic J, Brown RH, Campbell MA, Hunt WC, Peterson D, Van Stone J, Levey A, Meyer KB, Klag MJ, Johnson HK, Clark E, Sadler JH, Teredesai P. "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc. *Kidney Int*. 1998; 54(2):561-569.

205- Lynn KL, McGregor DO, Moesbergen T, Buttimore AL, Inkster JA, Wells JE. Hypertension as a determinant of survival for patients treated with home dialysis. *Kidney Int*. 2002; 62(6):2281-2287.

206- Shetty A, Afthentopoulos IE, Oreopoulos DG. Hypotension on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol*. 1996; 45(6):390-397.

207- Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN, DeLong ER, Coladonato JA, Szczech LA, Lazarus JM, Owen WF Jr. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA*. 2002; 287(12):1548-1555.

208- Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Takishita S. Pulse pressure and risk of total mortality and cardiovascular events in patients on chronic hemodialysis. *Kidney Int.* 2002; 61(2):717-726.

209- Selgas R, Bajo MA, Del Peso G, Sánchez-Villanueva R, Gonzalez E, Romero S, Olivás E, Hevia C. Peritoneal dialysis in the comprehensive management of end-stage renal disease patients with liver cirrhosis and ascites: practical aspects and review of the literature. *Perit Dial Int.* 2008; 28(2):118-122.

210- Chaudhary K, Khanna R. Renal replacement therapy in end-stage renal disease patients with chronic liver disease and ascites: role of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2008; 28(2):113-117.

211- De Vecchi AF, Colucci P, Salerno F, Scalamogna A, Ponticelli C. Outcome of peritoneal dialysis in cirrhotic patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40(1):161-168.

212- Montenegro J. Peritonitis bacteriana. En: Montenegro J. Olivares J. editores. *La diálisis peritoneal.* Madrid: DIBE SL; 1999: 307-340.

213- Stenvinkel P, Chung SH, Heimbürger O, Lindholm B. Malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2001; 21 (Supl 3):S157-162.

214- Lam MF, Leung JC, Lo WK, Tam S, Chong MC, Lui SL, Tse KC, Chan TM, Lai KN. Hyperleptinaemia and chronic inflammation after peritonitis predicts poor nutritional status and mortality in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22(5):1445-1450.

215- Lam MF, Leung JC, Lam CW, Tse KC, Lo WK, Lui SL, Chan TM, Tam S, Lai KN. Procalcitonin fails to differentiate inflammatory status or predict long-

term outcomes in peritoneal dialysis-associated peritonitis. *Perit Dial Int.* 2008; 28 (4):377-384.

216- Zalunardo NY, Rose CL, Ma IW, Altmann P. Higher serum C-reactive protein predicts short and long-term outcomes in peritoneal dialysis-associated peritonitis. *Kidney Int.* 2007; 71(7):687-692.

217- Zalunardo N. Predicting outcome in peritoneal dialysis-related peritonitis: revisiting old themes and slowly moving forward. *Perit Dial Int.* 2008;28 (4):335-339.

218- Pérez Fontan M, Rodríguez-Carmona A, García-Naveiro R, Rosales M, Villaverde P, Valdés F. Peritonitis-related mortality in patients undergoing chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2005; 25(3):274-284.

219- Coronel F, Pérez Flores I. Factores relacionados con la pérdida de diuresis residual en diálisis peritoneal. *Nefrología.* 2008; 28 (Supl 6):39-44.

220- Harel Z, Wald R, Bell C, Bargman JM. Outcome of patients who develop early-onset peritonitis. *Adv Perit Dial.* 2006; 22: 46-49.

221- Fourtounas C, Savidaki E, Dousdabanis P, Hardalias A, Kalliakmani P, Papachristou E, Drakopoulos A, Goumenos DS, Vlachojannis JG. Peritonitis during the first year after commencement of peritoneal dialysis has an impact on technique survival and patient morbidity. *Adv Perit Dial.* 2006; 22:50-54.

222- Bunke CM, Brier ME, Golper TA. Outcomes of single organism peritonitis in peritoneal dialysis: gram negatives versus gram positives in the Network 9 Peritonitis Study. *Kidney Int.* 1997; 52(2):524-529.

223- Kim DK, Yoo TH, Ryu DR, Xu ZG, Kim HJ, Choi KH, Lee HY, Han DS, Kang SW. Changes in causative organisms and their antimicrobial

susceptibilities in CAPD peritonitis: a single center's experience over one decade. *Perit Dial Int.* 2004; 24(5):424-432.

224- Kathuria P, Twardowski Z. Automated peritoneal dialysis. En Gokal R, Khanna R, Krediet R, Nolph K editores. *Textbook of peritoneal dialysis.* Dordrech: Kluwer academic publishers; 2000: 435-463.

225- Li PK, Chung KY, Chow KM. Continuous ambulatory peritoneal dialysis is better than automated peritoneal dialysis as first-line treatment in renal replacement therapy. *Perit Dial Int.* 2007; 27 (Supl 2):S153-157.

226- ter Wee PM, van Ittersum FJ. The new peritoneal dialysis solutions: friends only, or foes in part? *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007; 3(11):604-612.

227- Del Peso G, Bajo MA, Selgas R. Diálisis peritoneal basada en la evidencia. Prescripción y manejo de complicaciones. *Nefrologia.* 2007; 27. (Supl. 1):67-77.

228- Marrón B, Remón C, Pérez-Fontán M, Quirós P, Ortiz A. Benefits of preserving residual renal function in peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2008, 73: 42-51.

229- Clerbaux G, Francart J, Wallemacq P, Robert A, Goffin E. Evaluation of peritoneal transport properties at onset of peritoneal dialysis and longitudinal follow-up. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21(4):1032-1039.

230- Nakamoto H, Imai H, Kawanishi H, Nakamoto M, Minakuchi J, Kumon S, Watanabe S, Shiohira Y, Ishii T, Kawahara T, Tsuzaki K, Suzuki H. Effect of diabetes on peritoneal function assessed by personal dialysis capacity test in patients undergoing CAPD. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40(5):1045-1054.

231- Blake PG, Abraham G, Sombolos K, Izatt S, Weissgarten J, Ayiomamitis A, Oreopoulos DG. Changes in peritoneal membrane transport rates in patients on long term CAPD. *Adv Perit Dial.* 1989; 5: 3-7.

232- del Peso G, 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 is the main factor. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20 (6):1201-1206.

233- Fusshöller A, zur Nieden S, Grabensee B, Plum J. Peritoneal fluid and solute transport: influence of treatment time, peritoneal dialysis modality, and peritonitis incidence. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13(4):1055-1060.

234- Heaf J. High transport and malnutrition-inflammation-atherosclerosis (MIA) syndrome. *Perit Dial Int*. 2003; 23(2):109-110.

235- Fung L, Pollock CA, Caterson RJ, Mahony JF, Waugh DA, Macadam C, Ibels LS. Dialysis adequacy and nutrition determine prognosis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1996; 7(5):737-744.

236- García H, Miguel A, García R. ¿La correlación entre diálisis adecuada en DP y parámetros nutricionales es matemática o biológica? Influencia de la función renal residual y la comorbilidad. *Nefrología* 2000 (20): 532-539.

237- Caravaca F, Arrobas M, Dominguez C. Influence of residual renal function on dietary protein and caloric intake in patients on incremental peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 1999; 4:350-6.

238- Heimbürger O, Bergström J, Lindholm B. Maintenance of optimal nutrition in CAPD. *Kidney Int Suppl*. 1994; 48:S39-46.

239- Yeun JY, Kaysen GA. Acute phase proteins and peritoneal dialysate albumin loss are the main determinants of serum albumin in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1997; 30(6):923-927.

240- Brown PM, Johnston KW, Fenton SS, Cattran DC. Symptomatic exacerbation of peripheral vascular disease with chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol.* 1981 ; 16(5):258-261.

241- Han SH, Lee SC, Ahn SV, Lee JE, Kim DK, Lee TH, Moon SJ, Kim BS, Kang SW, Choi KH, Lee HY, Han DS. Reduced residual renal function is a risk of peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 ;22(9):2653-2658.





10.- ANEXOS.



ANEXO I

CAUSAS DE ENFERMEDAD RENAL. **(Codificación EDTA-Versión año 1995)**

00 IRC de etiología no determinada.

Glomerulonefritis Primarias.

10 Glomerulonefritis no estudiada histológicamente.

11 Glomeruloesclerosis focal y segmentaria con síndrome nefrótico en niños.

17 Glomeruloesclerosis focal y segmentaria con síndrome nefrótico en adultos.

12 Nefropatía IgA probada por inmunofluorescencia (excluir código 85 y 76).

13 Enfermedad por depósitos densos, GN membrano-proliferativa tipo II (probada por inmunofluorescencia y/o microscopia electrónica).

14 Nefropatía membranosa.

15 GN membrano-proliferativa tipo I (probada por inmunofluorescencia y/o microscopía electrónica, excluir códigos 84 y 89).

16 GN proliferativa extracapilar (tipo I,II,II).

19 Glomerulonefritis estudiada histológicamente, distinta de las anteriores.

Pielonefritis.

20 Pielonefritis/Nefritis intersticial de causa no especificada.

21 Pielonefritis/Nefritis intersticial asociada con vejiga neurógena.

22 Pielonefritis/Nefritis intersticial debida a uropatía obstructiva congénita con o sin reflujo vesicoureteral.

23 Pielonefritis/Nefritis intersticial debida a uropatía obstructiva adquirida.

24 Pielonefritis/Nefritis intersticial debida a reflujo vesicoureteral sin obstrucción.

25 Pielonefritis/Nefritis intersticial debida a litiasis.

29 Pielonefritis/Nefritis intersticial debida a otra causa.

Nefritis Intersticiales.

30 Nefritis tubulo-intersticial (no pielonefritis), debida a otras causas.

31 Nefropatía por analgésicos.

32 Nefropatía por cis-platino.

33 Nefropatía por ciclosporina A.

34 Nefropatía inducida por plomo.

39 Nefropatía inducida por drogas no mencionadas anteriormente.

Enfermedades Renales Hereditarias.

40 Enfermedad Quística renal no especificada.

41 Poliquistosis renal del adulto (dominante).

42 Poliquistosis renal infantil (recesiva).

43 Enfermedad quística medular, incluyendo nefronoptisis.

49 Enfermedad quística renal de otro tipo especificado.

50 Nefropatía familiar/hereditaria de tipo no especificado.

- 51 Nefritis hereditaria con sordera nerviosa (Síndrome de Alport).
- 52 Cistinosis.
- 53 Oxalosis primaria.
- 54 Enfermedad de Fabry.
- 59 Otra nefropatía hereditaria.

Enfermedades Renales Congénitas.

- 60 Hipoplasia renal congénita no especificada.
- 61 Hipoplasia oligomeganefrónica.
- 63 Displasia renal congénita con/sin malformación del tracto urinario.
- 66 Síndrome de agenesia de los músculos abdominales (Prune Belly).

Glomerulonefritis Secundarias-Enf. Sistémicas.

- 70 Enfermedad vascular no especificada.
- 71 Enfermedad vascular secundaria a hipertensión maligna.
- 72 Enfermedad vascular renal secundaria a hipertensión.
- 73 Enfermedad vascular renal secundaria a poliarteritis.
- 74 Granulomatosis de Wegener.
- 75 Enfermedad renal isquémica/embolismo por placa de ateroma.
- 76 Glomerulonefritis relacionada con cirrosis hepática.
- 78 Glomerulonefritis por crioglobulinemia.
- 79 Otras enfermedades vasculares renales no clasificadas anteriormente y excluidos los códigos 84-88.
- 80 Glomeruloesclerosis diabética o nefropatía diabética (DM tipo I).
- 81 Glomeruloesclerosis diabética o nefropatía diabética (DM tipo II).
- 82 Mielomatosis/Enfermedad por depósito de cadenas ligeras.
- 83 Amiloidosis.
- 84 Lupus eritematoso diseminado.
- 85 Púrpura de Schönlein-Henoch.
- 86 Síndrome de Goodpasture.
- 87 Esclerodermia.
- 88 Síndrome hemolítico urémico, incluyendo el síndrome de Moschcowitz.
- 89 Otras enfermedades multisistémicas.

Miscelánea.

- 90 Necrosis tubular (irreversible) o Necrosis cortical (diferente de código 88).
- 91 Tuberculosis.
- 92 Nefropatía gotosa.
- 93 Nefrocalcinosis y nefropatía hipercalcémica.
- 94 Nefropatía de los Balcanes.
- 95 Tumor renal.
- 96 Pérdida traumática o quirúrgica del riñón.
- 99 Otras patologías renales identificadas.

ANEXO II

CAUSAS DE FALLECIMIENTO:

(Codificación EDTA-Versión año 1995).

00 Causa de muerte incierta o no determinada

01 Muerte Súbita.

Causas cardíacas.

11 Isquemia e infarto de miocardio.

12 Hiperpotasemia.

13 Pericarditis hemorrágica.

14 Otras causas de insuficiencia cardíaca.

15 Parada cardíaca-causa desconocida.

16 Insuficiencia cardíaca por HTA.

17 Hipopotasemia.

18 Sobrecarga hidrosalina/Edema pulmonar.

Causas Vasculares.

21 Embolia pulmonar.

22 Accidente cerebro-vascular.

23 Hemorragia gastro-intestinal.

24 Hemorragia de injerto.

25 Hemorragia del acceso vascular o del circuito de diálisis.

26 Hemorragia cerebral por ruptura de aneurisma vascular (Excluir códigos 22 y 23).

27 Hemorragia quirúrgica (Excluir códigos 23, 24, 26).

28 Otras hemorragias (Excluir códigos 23, 27).

29 Infarto mesentérico.

Causas infecciosas.

31 Infección pulmonar bacteriana. (excepto código 73).

32 Infección pulmonar vírica.

33 Infección pulmonar por hongos o protozoos.

34 Infección en cualquier otro lugar (excepto hepatitis vírica).

35 Septicemia (Sepsis/Shock séptico).

36 Tuberculosis pulmonar.

37 Tuberculosis extrapulmonar.

38 Infección viral generalizada.

39 Peritonitis (todas las causas, excepto por diálisis peritoneal).

Causas hepáticas.

41 Hepatopatía debida al virus de la hepatitis B.

42 Otras hepatitis virales (Incluyendo Hepatitis C).

43 Hepatitis por drogas.

44 Cirrosis no víricas.

45 Enfermedad hepática quística.

46 Fracaso hepático de causa desconocida.

Causas Gastrointestinales.

- 62 Pancreatitis.
- 71 Perforación de úlcera péptica.
- 72 Perforación de colon.

Causas sociales.

- 51 El paciente rehúsa continuar el tratamiento.
- 52 Suicidio.
- 53 Interrupción del tratamiento por razones médicas.
- 54 Interrupción del tratamiento por razones médicas.

Miscelánea.

- 61 Uremia por fracaso del injerto.
- 62 Pancreatitis.
- 63 Aplasia medular.
- 64 Caquexia.
- 66 Neoplasia posiblemente inducida por fármacos inmunosupresores.
- 67 Neoplasia, excluidas las de código 66.
- 68 Neoplasia: Trastornos linfoproliferativos, excepto las incluidas en el código 66.
- 69 Demencia.
- 73 Enfermedad Obstructiva Crónica de Vías aéreas.

Accidente.

- 81 Accidente relacionado con el tratamiento (no 25).
- 82 Accidente no relacionado con el tratamiento.

Peritonitis.

- 70 Peritonitis esclerosante (con diálisis peritoneal).
- 99 Otras causas identificadas de muerte.
- 100 Peritonitis bacteriana (con diálisis peritoneal).
- 101 Peritonitis por hongos (con diálisis peritoneal).
- 102 Peritonitis debido a otras causas.