

I. INTRODUCCIÓN

1. DEFINICIÓN Y RESEÑA HISTÓRICA

La diálisis peritoneal (DP) es una técnica de depuración extrarrenal basada en el transporte selectivo de agua y solutos entre el espacio extracelular y la cavidad peritoneal, a través de una membrana serosa (el peritoneo), relativamente compleja estructural y funcionalmente. El comportamiento semipermeable de esta membrana permite un proceso terapéutico de diálisis, eliminando o corrigiendo alteraciones en la composición corporal generados por el fracaso de la función depurativa de los riñones.

La DP es una de las tres formas básicas de tratamiento renal sustitutivo (TRS), junto con la Hemodiálisis (HD) y el Trasplante Renal (TR). El TRS ha alcanzado un importante desarrollo técnico en las cuatro últimas décadas, aunque su desarrollo histórico se remonta más de un siglo. Thomas Graham fue el primero en utilizar, en 1861, el término de diálisis para describir la difusión de sustancias cristaloides a través de una membrana permeable [1], aunque ya 60 años antes Chistopher Warrick aplicó un procedimiento de fundamento similar para curar la ascitis a una paciente. El procedimiento consistió en reemplazar parte del líquido ascítico, retirado mediante paracentesis evacuadora, por una mezcla de agua fresca de Bristol y vino clarete de Burdeos; constituyendo el precedente más antiguo de lo que luego se llamaría “lavado peritoneal continuo”, que se usaría para el tratamiento de la uremia [2].

Otro precedente importante del TRS lo representa el francés Dutrochet, que introdujo en el ámbito médico el concepto de “ósmosis”. Con este término describió el paso del agua provocado por gradientes de concentración de sales en el interior de las células, llegando a medir la presión ejercida por el trasvase de agua, a la que llamó “presión osmótica”. Thomas Graham, ya mencionado anteriormente, aplicó estos conceptos a la práctica médica, al captar la trascendencia de la diferente capacidad de distintas sustancias para atravesar membranas semipermeables. También empleó, por primera vez, los términos cristaloides y coloides para referirse a las sustancias que se difunden de forma rápida y lenta, respectivamente.

A finales del siglo XIX diversos investigadores realizaron los primeros estudios experimentales sobre el peritoneo como membrana de diálisis. Se descubrió entonces que, introduciendo líquidos hipertónicos en la cavidad peritoneal y manteniéndolos allí durante un tiempo prolongado, se producía un aumento de volumen; por el contrario, si se utilizaban soluciones hipotónicas, dicho volumen disminuía. En el año 1918 el investigador alemán Georg Ganter realizó la primera “diálisis pleural”, evacuando el derrame pleural a un paciente urémico y sustituyendo el líquido drenado por una solución de cloruro sódico. Al observar mejoría en los días siguientes a la infusión, comenzó a experimentar con conejos en los que provocaba insuficiencia renal terminal mediante la ligadura de sus uréteres. Sus experimentos consistían en inyectar suero salino isotónico en la cavidad peritoneal dejándolo en su interior durante tres horas y repitiendo la operación varias veces al día. Con esto observó que se producía un equilibrio casi completo del contenido de la urea entre el líquido infundido y la sangre, y una apreciable mejoría de la situación clínica de los animales tras cada lavado peritoneal. Basándose en estos experimentos, en el año 1923 realizó el primer intento de diálisis en seres humanos, consiguiendo mejorar la situación clínica de una paciente que sufría una insuficiencia renal de instauración rápida debida a una uropatía obstructiva bilateral, secundaria a un carcinoma uterino. El procedimiento ideado por Ganter recibiría años después el nombre de diálisis peritoneal intermitente.

La primera guerra mundial dio un nuevo impulso a las investigaciones sobre el tratamiento de la insuficiencia renal, debido a la elevada mortalidad producida tanto por la llamada nefritis de las trincheras como por complicaciones derivadas de las heridas de guerra. Las investigaciones se basaron en procedimientos de diálisis extracorpórea usando colodión (la llamada “diálisis externa”) o de diálisis peritoneal (también denominada “diálisis interna”).

Corresponde a John Wear, un urólogo de Wisconsin, el mérito de los primeros tratamientos realmente exitosos con DP, consiguiendo un descenso notorio de las cifras de urea en sangre en los pacientes a los que se les practicó. Las claves de su éxito

fueron, seguramente, la aplicación de tiempos más prolongados de permanencia del dializado en la cavidad peritoneal y la modificación de la composición del mismo, sustituyendo el salino primitivo por una solución con calcio, potasio y bicarbonato.

Tras la segunda Guerra Mundial, investigadores como Fine, Frank y Seligman continuaron las investigaciones, utilizando perros nefrectomizados a los que sometían a lavados peritoneales con soluciones de Ringer con dextrosa, con la peculiaridad de que se empezaron a mantener condiciones más rigurosas de asepsia [3]. La supervivencia de los animales oscilaba entre los tres y los diez días, siendo la causa principal de muerte la infección bacteriana, pero no la uremia. Estos mismos investigadores fueron los artífices del primer caso de tratamiento exitoso de la insuficiencia renal aguda en humanos mediante DP

A finales de los años cincuenta diversos grupos de investigación, encabezados por Doolan y Maxwell, coinciden en la necesidad de la modificación de la composición del líquido de infusión utilizado hasta esa fecha. Se propuso un líquido con una concentración baja en sodio y normal en cloro, con un bicarbonato de 28 mM/L, y con una concentración de potasio variable, según los niveles sanguíneos del paciente, y con dextrosa o glucosa como agentes osmóticos [4]. Estos líquidos ya presentaban muchas similitudes con los empleados actualmente.

En diciembre del año 1959, bajo la dirección de Doolan se realizó la primera sesión de DP a una paciente con insuficiencia renal crónica. Tras evidenciarse una mejoría clínica inicial, seguida de un empeoramiento una semana más tarde, se decidió repetir el procedimiento de forma periódica. Surgió así el concepto de DP intermitente. La paciente continuó recibiendo sesiones de diálisis de manera periódica hasta que falleció seis meses más tarde. Fue el primer caso de diálisis crónica con éxito. Sin embargo, esta forma de tratamiento no se extendió de manera rápida, debido a un sinnúmero de obstáculos metodológicos, como la necesidad de grandes autoclaves para esterilizar las garrafas, los transportes, los costes, las numerosas infecciones peritoneales y las fugas

de líquido que padecían los pacientes. Aun así, quedó patente que la DP podía ser una alternativa viable a la hemodiálisis, que también empezaba a emerger en ese momento.

En el año 1968 se produjo un avance fundamental para el progreso de la DP, al desarrollar Henry Tenckhoff un tipo de catéter peritoneal flexible y con dos anillas subcutáneas de dacron que permitieron reducir de manera radical la incidencia de infecciones. Pronto se desarrollaron modificaciones y mejoras de diseño del catéter original de Tenckhoff, produciéndose un gran impulso al uso de la DP en el ámbito hospitalario [3].

De forma simultánea, empezaban a describirse en la literatura científica las primeras máquinas automáticas para la realización de la DP, las llamadas “cicladoras”. La primera fue diseñada por Boen y Mion en 1960. En 1966, Bosch desarrolló una versión mejorada, que un año después sería modificada por Drukker. Aunque eran máquinas sencillas de manejar y relativamente baratas, tenían el inconveniente de que necesitaban grandes espacios para el almacenamiento de los líquidos en garrafas de vidrio. Nuevamente sería Tenckhoff, en 1972, el encargado de solucionar este problema, desarrollando una máquina semiautomática en la que el líquido de diálisis se fabricaba directamente a partir de agua desionizada (mediante ósmosis inversa) y esterilizada mediante un sistema de émbolos. A pesar de algunos inconvenientes, como el coste y el uso de formaldehído para su esterilización, que entrañaba grandes riesgos para el paciente si entraba en contacto con el organismo, esta cicladora alcanzó popularidad en Estados Unidos, Canadá y algunos países de Europa.

Los avances en diseño de catéteres peritoneales y la posibilidad de utilizar contenedores plásticos flexibles para el líquido de diálisis sentaron las bases para el desarrollo, a partir de 1975, del concepto de Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (DPCA) por Moncrief y Popovich. El sustrato teórico de esta estrategia partía de un modelo matemático de depuración de la urea (un marcador de toxicidad urémica de bajo peso molecular), que permitía inferir que un tratamiento continuo, con recambios de líquido de diálisis a baja frecuencia (cuatro veces al día), permitiría un equilibrio

metabólico y un adecuado control de la toxicidad urémica. Aunque el éxito de este modelo fue limitado (se rechazó como comunicación en el Congreso de la Sociedad de Órganos Artificiales), pronto se presentaron resultados clínicos que parecían demostrar la viabilidad de la idea. La sencillez del procedimiento, su bajo coste económico y, sobre todo, la posibilidad de realizar el tratamiento en un entorno plenamente domiciliario, contribuyeron a su éxito, de manera que, con las lógicas mejoras y modificaciones, la DPCA sigue siendo, en la actualidad, la forma básica de práctica de la DP como TSR en todo el Mundo.

Entre la década de los 80 y la actualidad, la DP ha tenido que sortear numerosos obstáculos para alcanzar su desarrollo actual. Algunos de ellos han tenido que ver más con cuestiones de políticas sanitarias y prejuicios de los propios médicos que con sus virtudes y defectos intrínsecos, pero es evidente que la HD alcanzó su madurez al menos una década antes que la DP, lo que le confirió una ventaja de utilización que persiste en la actualidad. El riesgo de infecciones fue el gran lastre de la DP en la década de los 80 y primeros años 90. La mejora en la calidad de los procedimientos, incluyendo los sistemas en Y [5] y los procedimientos de purgado antes de infusión, consiguió, poco a poco, reducir la carga representada por esta complicación. En la actualidad, la incidencia de infecciones graves es similar, o incluso más alta entre los pacientes tratados con HD que entre los tratados con DP [6]. Otros cuatro problemas han tenido que ser afrontados para garantizar el éxito de la técnica de DP. En primer lugar, la realización de recambios seriados de líquido de diálisis a lo largo del día afectaba a la calidad de vida de muchos pacientes, especialmente los activos laboralmente. El desarrollo de cicladoras automatizadas y transportables permitió el desarrollo de la DP automática domiciliaria, en la que el paciente recibe el tratamiento durante la noche, permitiendo tiempo libre y calidad de vida durante las horas diurnas. Un segundo problema lo representó la categorización correcta de las dosis de diálisis adecuadas a cada paciente. La aplicación de modelos derivados de la HD (concepto Kt/V) y la estandarización de los estudios de funcionalismo peritoneal mediante la

prueba de equilibrio peritoneal [7] ha permitido mantener este problema bajo relativo control. El control de la volemia en pacientes sin función renal residual también representó un reto mayor en DP que en HD. El desarrollo de soluciones con poliglucosa en los años 90 permitió mejorar en gran medida las consecuencias de esta limitación de la DP. Por último, el deterioro del peritoneo como membrana de diálisis ha representado un reto constante para la viabilidad de la DP a largo plazo. El abordaje requerido para garantizar la supervivencia de la membrana ha sido multifactorial, pero la reducción en las tasas de infección, las estrategias ahorradoras de glucosa como agente osmótico y el uso de soluciones bajas en productos de degradación de la glucosa han resultado ser contribuciones fundamentales con este fin.

2. FUNDAMENTOS DE LA DIÁLISIS PERITONEAL

2.1. Anatomía peritoneal

El peritoneo es una membrana serosa embriológicamente derivada del mesénquima que envuelve el espacio peritoneal. La cavidad peritoneal es una cavidad virtual que contiene alrededor de 50 ml de fluido lubricante, y que permite el deslizamiento sin fricción de las vísceras abdominales contenidas en su interior.

La membrana peritoneal está anatómicamente distribuida en tres partes: el peritoneo parietal, que tapiza la pared abdominal y es el que más activamente participa en el intercambio de sustancias durante la DP; el peritoneo visceral, que constituye en torno al 80% de la superficie de la membrana en términos de superficie, y que recubre los intestinos y otras vísceras; y los pliegues peritoneales, que forman mesos, epiplones y ligamentos cuya función principal es la de conformar un soporte estructural que permite al tiempo la estabilidad y la movilidad de las vísceras abdominales.

La vascularización peritoneal se produce a través de diferentes vías. El peritoneo parietal está irrigado por las arterias lumbares, intercostales y epigástricas, y su drenaje tiene lugar a través de la vena cava; mientras que el peritoneo visceral lo hace a través de la arteria mesentérica superior y el retorno venoso se realiza por el sistema portal. Se estima que el flujo sanguíneo peritoneal oscila entre 50 y 100 mL/minuto. El drenaje linfático de la cavidad peritoneal se realiza en su mayor parte a través de estomas o bocas linfáticas situadas en el peritoneo diafragmático, que confluyen en conductos colectores y finalmente drenan al conducto linfático derecho. Existen también vías de drenaje linfático en el peritoneo visceral y parietal.

La superficie peritoneal es, en términos generales, similar a la superficie corporal, con valores medios en adultos entre 1,72 y 2,08 m² [8, 9]. La proporción área peritoneal/peso corporal es de aproximadamente 0.284, aunque, desde el punto de

vista funcional, es probable que la superficie peritoneal en contacto con las soluciones de diálisis sea sustancialmente menor que la superficie anatómica. Este concepto, definido por Krediet [10] como área peritoneal efectiva, ha sido estudiado más tarde por Chagnac [11], quien demostró en pacientes que la superficie peritoneal promedio activamente envuelta en el proceso DP es de 0,04 a 0,55 m² es decir, aproximadamente un tercio del área total estimada en estudios anatómicos. Un estudio de Flessner en ratas ha mostrado resultados similares [12].

2.2. Histología de la membrana peritoneal

La membrana peritoneal presenta una estructura similar en todas sus porciones. Está compuesta de una lámina mesotelial que descansa sobre una membrana basal, que a su vez se dispone sobre una capa de tejido conectivo, que constituye la matriz intersticial, la cual soporta los vasos sanguíneos y linfáticos.

El peritoneo parietal presenta mayor cantidad de tejido conectivo subyacente al mesotelio que la porción visceral; dicha diferencia confiere permeabilidades desiguales a las porciones de peritoneo durante el proceso de diálisis, pues la velocidad de difusión de un soluto es inversamente proporcional a la longitud de su trayecto. Según la ley de Fick, la diferencia de gradiente de concentración por unidad de distancia determina el ritmo de movimiento durante la difusión pasiva, de modo que si la distancia se duplica, la velocidad de tráfico se reduce a la mitad [13].

La lámina mesotelial es la capa celular que reviste la membrana peritoneal y está recubierta por microvellosidades cuya longitud oscila entre 0.42 y 2.7 μm , que permiten multiplicar la superficie de la membrana peritoneal, al menos desde el punto de vista teórico, en aproximadamente unas 40 veces [14]. Además, la membrana peritoneal está revestida por una estructura microfilamentosa denominada glucocálix, dotada de fuertes cargas electronegativas producidas por los ácidos siálicos y sialoconjugados que la componen, lo que le confiere la capacidad potencial de modular el paso de proteínas aniónicas y solutos electronegativos de tamaño molecular reducido.

El tejido conectivo se halla por debajo de la lámina mesotelial y está compuesto por células y fibras en el seno de una sustancia amorfa. La célula principal del intersticio es el fibroblasto, aunque también hay mastocitos y algunos monocitos y macrófagos. La fibra más frecuente es la colágena. Su espesor difiere en las distintas porciones del peritoneo alcanzando valores máximos a nivel del peritoneo parietal pudiendo superar las 150 μm . A nivel del mesenterio presenta un grosor aproximado

de 20 μm y su parte más tenue la confiere la cara anterior del hígado con un grosor de en torno a 1-2 μm . Al igual que el mesotelio, también es una estructura con cargas electronegativas que obstaculizan el tráfico de macromoléculas portadoras de la misma carga durante el proceso de diálisis.

En esta porción de la membrana se produce un aumento de presión hidrostática durante la DP, característica relevante en el transporte peritoneal. En condiciones normales dicha presión es nula o incluso negativa [15, 16] mientras que al introducir líquido en la cavidad durante el proceso de DP, la presión en esta cavidad aumenta entre 4 y 10 cm de agua [17] facilitando el paso de líquido y solutos hacia fuera del intersticio. Esta propiedad determina que el flujo del líquido desde la cavidad peritoneal hasta el tejido peritoneal, sea directamente proporcional al gradiente de presión, que será máximo cuando la misma supere los 2 cm de agua [18], Este fenómeno, también importante para la formación de linfa, es un factor de seguridad en la prevención de la formación de edema [19]

Los capilares conforman el compartimento sanguíneo donde tendrá lugar el intercambio de agua y solutos con la solución de diálisis infundida en la cavidad abdominal. La densidad de vascularización varía de un segmento a otro del peritoneo, siendo el mesenterio la porción más vascularizada con un 71% del total del número de capilares, aportando el peritoneo diafragmático y parietal el 18% y 11% restantes, respectivamente [20]. La pared de los capilares sanguíneos está formada por una capa de células endoteliales revestida por una membrana basal; dicha pared es la barrera más importante que se interpone en el transporte de agua y solutos en su camino hacia el "líquido dializante" y a la inversa desde la cavidad peritoneal hasta la sangre. En dicha barrera existen diferentes poros a través de los cuales tiene lugar el intercambio de solutos y agua.

Rippe y Stelin presentaron en 1989 [21] una innovadora teoría sobre la fisiología de los capilares peritoneales, basada en un modelo de transporte transmembrana a través dos poros cilíndricos: Los poros grandes y los pequeños. Los

poros grandes presentan un radio que oscila entre 20 y 40 nm y permiten el paso tanto de macromoléculas (como las proteínas), como de moléculas pequeñas y agua; anatómicamente se corresponden con hendiduras o grietas en el endotelio. Y los poros pequeños, cuyo radio oscila entre 4-6 nm, que corresponden a grietas interendoteliales y permiten el paso de solutos pequeños asociados al agua. Sin embargo, este modelo de dos poros no explica el hallazgo de coeficientes de cribado menores de uno en los resultados de estudios experimentales, lo que llevó a Rippe a reelaborar su modelo incluyendo un tercer poro de paso exclusivo para el agua [22]. Con lo que pasó a denominarse modelo de los tres poros. Este tercer grupo de poros recibe el nombre de acuaporinas, poros ultra pequeños o ultraporos, siendo su radio menor de 0.8 nm y situados en la membrana celular; por tanto son transcelulares, y exclusivamente permeables al agua.

El sistema microvascular linfático está constituido por los capilares linfáticos iniciales (tapizados por células endoteliales aplanadas que en su mayor parte están desprovistas de membrana basal); por lagunas linfáticas y por vasos linfáticos colectores. El endotelio que tapiza dichos capilares, está a su vez revestido por una capa densa de cargas electronegativas llamada glucocálix [23] que rechazan el contacto del mismo con células provistas de una superficie igualmente electronegativa, y a su vez obstaculizan el paso de moléculas de la misma carga. La función primordial del sistema linfático consiste en la evacuación del exceso de líquido del compartimento intersticial y la reabsorción de proteínas [24]. En condiciones de homeostasis el ritmo de formación de linfa resulta proporcional a la cantidad de fluido evacuado, con el objeto de mantener constante el volumen de líquido intersticial y evitar la formación de edema [25]. La zona más activa en esta acción absorbente es la de los linfáticos subdiafragmáticos del lado derecho. La absorción linfática se produce durante la espiración que es cuando se produce la relajación del diafragma, permitiendo así la apertura de los poros y los vasos absorbentes. Durante el curso de la DP se produce un aumento de la presión hidrostática en el interior de la cavidad peritoneal debido al

llenado de la misma con la solución de diálisis. El nivel de presión modula el ritmo de drenaje [26]

2.3. Funciones de la membrana peritoneal

La membrana peritoneal es biológicamente activa ya que, además de desempeñar un papel estructural, tiene funciones inmunológicas. Sus funciones estructurales principales son contribuir a soportar la posición anatómica de las vísceras abdominales y permitir el desplazamiento sin rozamiento de las mismas. Para cumplir mejor esta función las células mesoteliales sintetizan el líquido peritoneal. Además, las células mesoteliales de personas sanas intervienen en la remodelación de la propia matriz mesotelial e intervienen asimismo en la regulación del transporte de líquidos y solutos a través de la cavidad abdominal.

Por otra parte, la membrana peritoneal ejerce un importante papel en la defensa inmunitaria. La cavidad peritoneal está expuesta, en personas sanas, a contaminaciones microbianas procedentes de espacios contiguos (intestino, vesícula biliar, aparatos genital y urinario) y por vía hematógena, y la membrana dispone de mecanismos para prevenir la progresión de la infección. Estos mecanismos son tanto de naturaleza celular (macrófagos, polimorfonucleares, fibroblastos, las propias células mesoteliales) como humoral (defensinas, caleticidinas, histatinas, citoquinas, opsoninas...), y permiten articular una respuesta antiinfecciosa eficiente en la mayoría de los casos. La membrana peritoneal ejerce también un control sobre la diseminación de tumores abdominales, y regula la cascada de la coagulación de forma local tanto por la síntesis de factores procoagulantes como fibrinolíticos (plasminógeno)

2.4. Fundamentos de la diálisis peritoneal

En esencia, la DP se basa en el transporte selectivo y controlado de agua y solutos a través de una membrana compleja, la llamada barrera peritoneal, que separa dos compartimentos líquidos, de un lado la sangre contenida en los capilares peritoneales, y, del otro, el interior de la cavidad peritoneal, que contiene una solución externa de composición controlada, denominada dializado o líquido de diálisis, que se renueva de manera periódica mediante procesos estandarizados de infusión y drenaje. El transporte peritoneal de agua y solutos, en el que se basa esta modalidad de diálisis, comprende tres procesos que se producen de forma simultánea, aunque en distinto grado a lo largo del tiempo: la difusión, la convección y la absorción.

La difusión a favor de gradiente de concentración permite intercambiar solutos entre ambos lados de la membrana, permitiendo la extracción de toxinas urémicas acumuladas y el reequilibrado de otros solutos, como el sodio.

La convección permite el transporte de agua, acompañada en mayor o menor grado por los solutos en ella diluidos, a favor de un gradiente osmótico creado artificialmente mediante la adición al líquido de diálisis de una sustancia osmóticamente activa (glucosa, aminoácidos, icodextrina). En esto la DP se diferencia de la HD, en la que la fuerza impulsora del transporte es un gradiente de presión hidrostática. El transporte convectivo implica de manera primaria la extracción del exceso de agua y electrolitos en el organismo urémico (ultrafiltración), pero también el arrastre de toxinas diluidas en el agua, contribuyendo a la función depurativa de la DP.

La absorción se produce por dos mecanismos principales. Gran parte procede a través de la propia membrana peritoneal, bien como paso de solutos (glucosa, aminoácidos, sodio), bien como reabsorción de solutos, favorecida por cambios en los gradientes durante las distintas fases del intercambio. Una parte significativa de las sustancias absorbidas se mantiene en el intersticio peritoneal. Por otra parte, también

se produce reabsorción de agua y solutos por vía linfática, a un ritmo relativamente constante durante la permanencia de líquido peritoneal.

La barrera principal para el transporte de agua y solutos durante el tratamiento con DP la conforma el endotelio capilar peritoneal. Aunque, tradicionalmente, se analizaba esta barrera como un todo, el mayor conocimiento de su estructura (*vide supra*) ha permitido diferenciar fisiológicamente, e incluso analizar en términos clínicos, el transporte por los diferentes poros [22]. Así, la mayor densidad de poros pequeños hace que por esa vía se produzca el transporte por difusión de la gran mayoría de los solutos de peso molecular bajo y medio, de gran parte del agua y los solutos que arrastra por convección, y de una proporción pequeña, pero significativa de las moléculas grandes (proteínas). Los poros grandes son responsables del transporte peritoneal de la mayor parte de las proteínas, siendo su contribución global por lo demás escasa, dada su baja densidad. De hecho, el transporte peritoneal de proteínas se invoca como marcador indirecto de la funcionalidad de poros grandes y, por extensión, del nivel general de disfunción endotelial (*vide infra*). [27, 28, 29]. Por último, los poros ultrapequeños o transcelulares, que se corresponden fisiológicamente con canales de agua o acuaporinas (sobre todo acuaporina 1 a nivel peritoneal), son responsables del transporte exclusivo de una proporción variable, pero muy importante (puede ser más del 50%) del agua, sin que ésta arrastre solutos de ningún tipo [30]. La disfunción de poros ultrapequeños es actualmente objeto de monitorización clínica específica en los pacientes en DP, ya que representa una causa importante de fallo de ultrafiltración [31]. El régimen de duración de las permanencias de dializado, cortas en DP automática y más largas en DPCA, genera importantes diferencias de transporte de agua y solutos que, como veremos más adelante, tienen mucho que ver con el transporte por poros ultrapequeños.

2.5. Principios prácticos de funcionamiento de la Diálisis Peritoneal

La DP crónica es un procedimiento de depuración extrarrenal, de carácter continuo o semicontinuo que se lleva a cabo esencialmente en régimen domiciliario. Su mecánica práctica se basa en ciclos de infusión, permanencia y drenaje en la cavidad abdominal de un fluido apirógeno y estéril, en cuya composición se incluyen iones mono- y divalentes en una concentración apropiada para regular su concentración en plasma, así como un agente osmótico, cuyo objetivo es generar transporte convectivo de agua y solutos, con el fin principal de mantener el balance hidrosalino del paciente. La membrana peritoneal es, por su superficie, y características de vascularización, permeabilidad y accesibilidad, la única de las serosas adecuada para su empleo como membrana semipermeable de diálisis terapéutica.

Para el proceso de DP se utiliza un acceso de vía única a la cavidad peritoneal, el llamado catéter peritoneal permanente. Aunque se han desarrollado sistemas de doble luz, destinados a procedimientos de DP continua, no tiene uso práctico alguno en la actualidad. La presencia de una vía única y simple de acceso al peritoneo condiciona la mecánica de la DP. El proceso comienza con la infusión de un volumen predeterminado de la solución de diálisis, que luego permanecerá en la cavidad peritoneal un tiempo variable, que permite el intercambio de solutos y la extracción de agua. El volumen de infusión viene condicionado por el tamaño del paciente, la existencia de elementos limitantes de espacio (por ejemplo, riñones poliquísticos), la postura durante la permanencia y un componente de tolerancia individual idiosincrático. El paso de los solutos es máximo al inicio de cada intercambio y se va reduciendo progresivamente hasta el momento en que se acerca al equilibrio de concentración de los mismos. Esta saturación hace necesaria la renovación periódica del fluido intraperitoneal, que se obtiene mediante drenaje del efluente y posterior infusión de otro intercambio. El uso de dispositivos automatizados y el horario de

tratamiento (número y duración de las permanencias) son los factores que diferencian los distintos tipos de DP.

2.6. Modalidades de DP

En la actualidad existen dos modalidades principales de DP: Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (DPCA) y Diálisis Peritoneal Automática (DPA) [7]

La DPCA consiste en intercambios seriados durante el día, permitiendo así que la solución de diálisis esté presente de una forma constante en la cavidad abdominal. El número de estos intercambios oscila habitualmente entre dos y cinco, y son realizados por el propio paciente de forma manual, valiéndose de la gravedad para la movilización del líquido, tanto para la infusión como para el drenado.

La DPA se basa en la utilización de una máquina automática, denominada cicladora, que realizará los intercambios durante el periodo nocturno [32]. Consiste en un equipo con ciclos automáticos para introducir y extraer la solución de diálisis de la cavidad abdominal. En la actualidad no funcionan por gravedad, sino que utilizan bombas hidráulicas que conducen la solución de diálisis procedente del equipo hacia una bolsa de perfusión y de allí al peritoneo. A su vez dentro de esta modalidad existen tres tipos principales: Diálisis Peritoneal Continua Cíclica (DPCC), Diálisis Peritoneal Nocturna Intermitente (DPNI) y modalidad con Tidal (DPT).

- En la DPCC el abdomen del paciente contiene solución de diálisis durante todo el ciclo diario. Será durante el periodo nocturno cuando la cicladora realice los intercambios programados, infundiendo una última bolsa con solución de diálisis al paciente con la que permanecerá durante todo el siguiente día. En la mayoría de los casos no se realizarán intercambios ni conexiones al equipo de transferencia durante el día pero, en algunos casos, se realizarán uno o dos intercambios suplementarios diurnos, en régimen manual o con ayuda de la propia cicladora.
- En la DPNI el paciente drena totalmente el abdomen cuando finalizan los intercambios programados en la cicladora, permaneciendo “en seco” durante el periodo diurno. Esta modalidad será particularmente útil en pacientes que gozan

de buena función renal residual, pues no precisarán del mayor aclaramiento de solutos que proporciona la DPCC.

- Y por último, la DPT consiste en mantener en la cavidad abdominal siempre una cantidad de dializado sin drenar, sobre el que se añaden ciclos de infusión y drenaje con volúmenes menores. Aunque originalmente destinada a optimizar la depuración de solutos, actualmente los regímenes tidal se usan, sobre todo, para mejorar la mecánica de la DP para evitar el dolor abdominal que en ocasiones tiene lugar al drenar por completo la cavidad abdominal o al infundir nuevamente líquido con el abdomen vacío [33]

2.7. Soluciones en DP

La composición de las soluciones en DP es similar para las distintas modalidades y ha ido evolucionando con el paso de los años [34]. Se comercializan en bolsas de plástico transparente y flexible, y con menor frecuencia en contenedores de plástico semirrígidos. Las bolsas son habitualmente de cloruro de polivinilo, aunque la creciente preocupación por las filtraciones de ácido ftálico que desprenden, producto considerado tóxico para la cavidad peritoneal [35] y su difícil reciclaje, ha llevado al desarrollo de bolsas de otra composición como Biofine®, una poliolefina que no precisa plastificantes.

Las soluciones de DP son estériles y están compuestas por agua, electrolitos, un tampón y un agente osmótico [36]

Las bolsas convencionales contienen una cámara única con solución de diálisis, mientras que las más actuales son bi o tri camerales, produciéndose la mezcla del contenido de las distintas cámaras previamente a la infusión en el peritoneo. Esta estructura permite esterilizar la glucosa con un pH más bajo, reduciendo así la formación de productos de degradación de la misma (PDG) y separar el bicarbonato del calcio y el magnesio para evitar su precipitación [37]

Electrolitos:

Las concentraciones presentes en las soluciones de diálisis son similares entre los distintos fabricantes. Están libres de potasio, y contienen sodio, calcio y magnesio.

- La concentración de sodio puede variar de 132 a 134mM. Las que contienen una concentración más elevada producen una pérdida de la capacidad de difusión del sodio durante los intercambios, y las de concentración inferior, que permitirían eliminar más cantidad de este ión, facilitan la aparición de hiponatremia, así como la necesidad de incrementar el uso de glucosa para mantener la osmolaridad deseada.

- Los valores de calcio oscilan entre 1,25 y 1,75 mM/L. Los de 1,25 mM/L favorecen un balance negativo del mismo, permitiendo la administración de quelantes del fósforo de tipo cálcico a los pacientes sin riesgo de provocar hipercalcemia. Las de 1,75 mM/L, por el contrario, favorecen un balance positivo de calcio, lo que puede ser idóneo para algunos pacientes, pues habitualmente el calcio se halla en límites inferiores a la normalidad en presencia de insuficiencia renal avanzada.
- Las concentraciones de magnesio varían entre 0´25 y 0´5mM. Existen de 0´75mM aunque su utilización es escasa, pues conlleva riesgo de producir hipermagnesemia, la cual contribuye a la supresión excesiva de la paratohormona (PTH).

Solución tampón o buffer:

Como tampón han sido utilizados el bicarbonato, el lactato y el acetato a lo largo de los años.

- El bicarbonato fue empleado por primera vez por Boen [38], aunque rápidamente se reemplazó por lactato pues al existir sólo bolsas unicamerales en ese momento, precipitaba con el calcio formando cristales de carbonato cálcico.
- El lactato se comercializa en concentraciones de 30 a 40 mmol/L. Su uso puede provocar dolor abdominal durante la infusión del mismo en la cavidad peritoneal, y conlleva un riesgo, en la práctica trivial, de encefalopatía por absorción excesiva.
- El acetato demostró su eficacia para corregir la acidosis tanto en DPCA como en DPA [39], pero a pesar de ello, pronto se abandonó al intuir que provocaba ciertos efectos indeseables, como la vasodilatación, alteraciones en la membrana peritoneal que conllevaban la aparición de hiperpermeabilidad, pérdida de ultrafiltración [40] y peritonitis esclerosante [41].

A lo largo de los años ochenta varios investigadores llamaron la atención sobre el riesgo de uso de soluciones tamponadas con lactato, como la escasa corrección de la

acidosis, la bioincompatibilidad y sus potenciales efectos adversos a nivel metabólico; hechos que conllevaron a que el bicarbonato fuera propuesto nuevamente como tampón en 1985 [42]. Sin embargo, transcurriría casi una década hasta llevarse a cabo el primer estudio piloto con bolsas fabricadas por la industria [43], mediante el cual se demostró la seguridad del bicarbonato como tampón por ser bien tolerado, no afectar a la adecuación y permitir un mejor control de los niveles séricos del mismo. Posteriormente Veech propuso una idea innovadora, que consistía en una mezcla de diversos tampones en la misma solución, que fue más tarde investigado *in vitro* e *in vivo* en animales [44]. Con dichos estudios se concluyó que la utilización de soluciones basadas en lactato y bicarbonato constituían una alternativa apropiada para la práctica clínica. Coles, siguiendo esta línea de investigación, realizó un estudio prospectivo y aleatorizado con cuarenta y cinco pacientes, seguidos durante ocho semanas, a los que asignó como buffer lactato o una mezcla del mismo con bicarbonato. Con ello demostró que no aumentaban las cifras de bicarbonato sérico con su uso como tampón y que la acidosis se corregía con ambos por igual [45]. Posteriormente se demostró que las soluciones que contenían bicarbonato aminoraban el dolor que padecían los pacientes durante la infusión de la solución de diálisis [46], y que aquellas basadas en bicarbonato como único tampón podían reducir la incidencia de peritonitis y el declive de la función renal residual (FRR) [37, 47]

Agente osmótico:

El agente osmótico más empleado es la glucosa. En EE.UU. se expresa como dextrosa. Este compuesto permite conseguir un balance negativo de fluidos, proceso denominado ultrafiltración, y además de ser relativamente barata y segura, proporciona al paciente una fuente adicional de hidratos de carbono y calorías. Esta última circunstancia puede representar una desventaja, ya que, favorece la aparición de hiperglucemia, dislipemia, obesidad y a largo plazo, una lesión en la membrana peritoneal, generada sobre todo a partir de sus productos de degradación (PDG) [48].

Muchos de ellos son tóxicos y con mayor capacidad que la glucosa para reaccionar con proteínas, formando productos de glicosilación avanzada. Hasta ahora sólo el 3,4-DGE demostró ser letal para los leucocitos y células mesoteliales en las concentraciones habitualmente halladas en las bolsas de DP [49, 50]

Existen otros agentes osmóticos disponibles comercialmente que son la icodextrina y los aminoácidos.

- Las soluciones con icodextrina se comercializan con el nombre de Extraneal®. (Baxter, Deerfield, Illinois, USA). Contienen un polímero de glucosa que sólo es absorbido después de un proceso de degradación intraperitoneal mediante hidrólisis hasta llegar a la maltosa. Generalmente el buffer o tampón que las acompaña es el lactato. La icodextrina proporciona una capacidad de ultrafiltración similar a una concentración de glucosa al 2.27%, aunque la necesidad de mayor tiempo para metabolizarse y su absorción vía linfática le confieren una capacidad de ultrafiltración mucho más duradera, haciéndola idónea para intercambios con permanencias largas, como son el nocturno en régimen de DPCA o el diurno en DPA. Es preciso resaltar como potencial efecto beneficioso, que dado que su contenido en glucosa es menor, también genera una menor formación de PDG [51]. No obstante, han sido descritas en la literatura un mayor número de reacciones de hipersensibilidad debido a su contenido en maltosa [52] por lo que no se recomienda que su uso exceda de un intercambio por día.

- La solución de DP que contiene aminoácidos como agente osmótico se comercializa con el nombre de Nutrineal® (Baxter, Deerfield, Illinois, USA). Su concentración es del 1.1% y se acompaña de lactato como tampón. Se usa como complemento nutricional pues contiene aminoácidos que se absorben de manera significativa al final de intercambios con permanencias de 4-6 horas. Su capacidad de ultrafiltración equivale a una solución con 1.36% de glucosa, pero al estar libre de ésta evita la formación de PDG. Se ha demostrado que mejora el estado nutricional en pacientes que presentan hipoalbuminemia en DPCA [53]. Al igual que ocurre con la

icodextrina, sólo debe ser utilizado una vez al día, ya que puede aumentar la sintomatología urémica al producir un incremento de la urea plasmática e inducir acidosis metabólica [54].

2.8. Equipos de transferencia

Existen diferentes sistemas según la modalidad de DP empleada. En DPCA la conexión de la solución de diálisis al catéter peritoneal tiene lugar mediante líneas de materiales plásticos de diferentes longitudes denominadas “equipos de transferencia”, “equipos de donación” o “dador”. Existen tres tipos diferentes: el recto, el sistema en “Y” y los de doble bolsa. En DPA, los equipos de transferencia son un conjunto de líneas, de similares materiales, que conectan los contenedores de las diferentes soluciones de diálisis a la cicladora y de ésta al paciente. Cada vez son sistemas más simples y menos costosos.

En DPCA, el equipo de transferencia de tipo recto consiste en un tubo recto cuyos extremos se conectan por un lado al catéter peritoneal y por el otro a la solución de diálisis. Todos los intercambios se realizan uniendo y desuniendo la conexión. Aunque todas las conexiones se hacen mediante un sistema de cierre tipo rosca (*Luer Lock*), el alto riesgo de peritonitis, ha hecho que este tipo de equipos y conexiones esté prácticamente en desuso.

Los equipos en Y, tal como su nombre indica, son tubos cuya forma es en Y. Por el tallo se produce la unión del catéter del paciente o de un tubo corto adaptado llamado prolongador, que evita pinzamientos reiterados en el catéter, con el consiguiente riesgo de dañarlo. Las ramas aferentes y eferentes de la Y se conectan a la bolsa de solución de diálisis nueva y a una bolsa de drenaje, respectivamente, en cada intercambio. Los sistemas de doble bolsa son una variante de los equipos en Y, en los que la bolsa de solución de diálisis y la bolsa de drenaje se encuentran ya unidas a las ramas aferente y eferente de la Y, evitando la necesidad de sistemas de cierre tipo *Luer Lock*. La única conexión que deberá realizar el paciente es entre el equipo de transferencia y el prolongador o extremo del catéter. Estos son los sistemas más apreciados por su facilidad de uso y su baja tasa de peritonitis.

En DPA, las conexiones entre el equipo de transferencia y el catéter han ido variando a lo largo de los últimos años, de manera que actualmente no es preciso realizar el proceso de esterilización y lavado antiséptico que anteriormente se requería. Algunos de estos sistemas se adaptan a los equipos de transferencia de DPCA permitiendo a los pacientes que utilizan cicladora realizar un intercambio de forma manual cuando lo requieran. Las conexiones entre el equipo y los contenedores de la solución de diálisis en DPA son de tipo *Luer Lock*.

2.9. Prescripción en DP: Objetivos de adecuación

La prescripción de la dosis de diálisis es un proceso individualizado, basado en los siguientes elementos: Estilo de vida del paciente, características funcionales de su membrana peritoneal, superficie corporal y función renal residual.

Los objetivos de adecuación en DP han sido motivo de controversia durante las dos últimas décadas. Diferentes estudios observacionales publicados en la década de los 90 sugerían que cifras mayores de aclaramiento de solutos asociarían una mejoría del estado del paciente y una disminución de su riesgo de mortalidad [55, 56, 57, 58, 59]. Esta hipótesis fue apoyada por los primeros análisis del estudio CANUSA, que estudió 680 pacientes de Canadá y Estados Unidos de manera prospectiva y observacional [58]. Las conclusiones iniciales del estudio sugerían que un descenso de 0,1 unidades en el KtV total (renal + peritoneal) o de 5 litros en el aclaramiento semanal de creatinina, asociaba un riesgo relativo de mortalidad un 5% y un 7% mayor, respectivamente. La disminución de aclaramiento de creatinina también se asociaba con un aumento de la incidencia de hospitalización y del riesgo relativo de fracaso de la técnica. Por el contrario, valores de KtV de urea de >2.1 y de aclaramiento de creatinina >70 litros semanales se asociaban a tasas de supervivencia a los dos años del 78%. Como después se pondría de manifiesto, estas afirmaciones se basaban en las falsas suposiciones de que el aclaramiento total era constante, y que una unidad de aclaramiento renal era equivalente a una unidad de aclaramiento peritoneal.

Una consecuencia inmediata de los resultados del estudio CANUSA fue la adopción de sus resultados por las guías NFK-DOQI que, a finales de los años noventa, recomendaban una depuración semanal de solutos, en términos de Kt/V, de urea >2.1 [60]. Este planteamiento conllevó la transferencia a HD de muchos pacientes, debido a las dificultades presentadas en muchas ocasiones para alcanzar dichas cifras. Además, mediante la intensificación de la prescripción de diálisis para alcanzar dichos valores de adecuación, se exponía a los pacientes a un mayor riesgo de incrementar los efectos

nocivos provocados por los grandes volúmenes empleados, tales como las hernias por la mayor presión abdominal, la ganancia de peso, los cambios metabólicos por la mayor exposición a glucosa y el aumento del coste económico de la DP, entre otros.

En los primeros años de este siglo, diferentes estudios mostraron que la supervivencia en DP guardaba correlación con la función renal residual, pero no con la depuración peritoneal, de manera que ambos parámetros no podían ser analizados en conjunto. El primer estudio, de Diaz-Buxo y colaboradores, analizó 2686 pacientes prevalentes en DP [61], y sus resultados fueron ratificados por otro de Rocco y colaboradores [62]. Un reanálisis de los resultados del estudio CANUSA confirmó esta cuestión [63].

En el año 2002 se publica el ensayo ADEMEX [64]. Se trataba de un estudio aleatorizado y controlado con casi mil pacientes mexicanos en DPCA asignados a uno de dos grupos y con un seguimiento de dos años. En el grupo control, formado por pacientes prevalentes, se perseguía un aclaramiento peritoneal medido por KtV de urea de 1,62, y en el otro, con pacientes incidentes, se intensificaba la prescripción de diálisis para obtener un KtV de urea 2,2. Los resultados del ensayo no mostraron diferencias en términos de supervivencia. No obstante, y a pesar de la importancia clínica de sus resultados, el estudio presenta algunas limitaciones, que imposibilitan la generalización de sus conclusiones. Estas incluyen el uso de la depuración de solutos pequeños (urea) como único marcador de adecuación de diálisis, el hecho de que no se incluyeran pacientes tratados con procedimientos de DP automatizada y la circunstancia de que los pacientes mexicanos podrían no ser representativos de otros entornos, por su tamaño corporal relativamente pequeño y su baja ingesta proteica media.

En un contexto de falta de consenso sobre las cifras adecuadas de KtV de urea para reducir la morbi-mortalidad de los pacientes en DP, se publicó en el año 2003 otro estudio aleatorizado y multicéntrico en Hong Kong, con el mismo objetivo que ADEMEX [65]. Se analizaron pacientes incidentes en DPCA, que fueron aleatorizados a tres grupos, cada uno con un objetivo distinto de KtV de urea (1,5-1,7, 1,7-2, >2,

respectivamente), y excluyendo del estudio a aquellos que tuviesen KtV renal mayor de 1. Sus resultados fueron equiparables a los publicados previamente por el grupo ADEMEX, y mostraron que valores de KtV de urea superiores a 1,7 no asociaban mejoría en la supervivencia, aunque sí demostraron que dosis de diálisis, estimadas por Kt/V de urea, por debajo de 1,7 se acompañaban de mayores necesidades de factores eritropoyéticos y una mayor incidencia de complicaciones.

Basándose en los resultados del estudio ADEMEX y del ensayo multicéntrico chino, las guías de buena práctica en DP [66] recomiendan actualmente mantener los valores de Kt/V semanal de urea por encima de 1,7, sustituyendo al nivel previo recomendado de 2,0 que, además de ser difícilmente alcanzable en muchos pacientes anúricos, no está sustentando por evidencia de calidad. De manera notable, las guías KDOQI consideran que el KtV de urea renal y el peritoneal pueden sumarse en términos equiparables para conseguir los objetivos, a pesar de que está claro que el renal tiene mucho más impacto en el pronóstico y la evolución del paciente que el peritoneal. La consecuencia es que los pacientes con función renal residual significativa pueden ser tributarios de prescripciones de DP con poder de aclaramiento más bajo, como son la DPNI o la DPCA con tres intercambios diarios.

3. EPIDEMIOLOGÍA Y SUPERVIVENCIA EN DP

3.1 Epidemiología

Numerosos registros, tanto a nivel nacional como internacional, informan de las tasas de prevalencia e incidencia de pacientes en diálisis. Estos registros muestran grandes diferencias de uso de las distintas modalidades de tratamiento renal sustitutivo (TRS), tanto entre las diferentes comunidades autónomas de nuestro país como entre diferentes países con niveles equivalentes de desarrollo.

La DP se ha consolidado como modalidad de TRS a lo largo de las dos últimas décadas. No obstante, su uso sigue siendo notablemente inferior al de la HD, y en nuestro país poco más del 10% de los pacientes que inician TRS lo hace con DP. Esto es debido, en gran medida a que, a menudo, ambas formas de tratamiento no se ofrecen en plano de igualdad. Incluso en centros en los que existe una elección plenamente informada por parte de los pacientes entre un 50 y un 75% de éstos considera a la HD una forma más aceptable de TRS.

En España, la incidencia de pacientes en DP domiciliaria sobre el total de población incidente en diálisis registrada en el año 2010 fue del 15%. Por otro lado, la prevalencia ha ido disminuyendo en los últimos años y actualmente se sitúa por debajo del 6% (de un total de 1078 pmp prevalentes con enfermedad renal crónica), siendo actualmente de las más bajas de Europa [67]

Comparando los distintos países europeos la incidencia más elevada en DP se registró en Estonia (18.7 p.m.p.), seguida por Letonia (16.2 p.m.p), y la más baja en Macedonia y Montenegro (menos de 3 p.m.p entre ambos). La prevalencia más elevada en DP se documentó en Turquía (71.4 p.m.p) seguida por Italia (66 p.m.p); mientras que la más baja se obtuvo en Montenegro (21 p.m.p.), Ucrania y Rusia (ambos 26 p.m.p.) [67]

3.2 Supervivencia en DP

Durante los años noventa surgió un gran interés en comparar la supervivencia del paciente que realiza DP frente al que realiza HD [68, 69] publicándose un amplio número de estudios con el fin de esclarecer qué modalidad de TRS obtendría mejores resultados. Entre los distintos estudios existen discrepancias.

Estudios más recientes sugieren que la DP podría ofrecer ciertas ventajas sobre la HD durante los primeros dos años de tratamiento [70, 71, 72, 73]. Transcurrido ese período la cuestión no está tan clara, pues ciertos autores defienden la igualdad en términos de supervivencia en ambas modalidades [71, 73, 74, 75] frente a otros que sugieren una mayor supervivencia tardía en HD [76]. La visión general actual es que ambas formas de TRS son equivalentes en términos de supervivencia [77], siendo los factores de comorbilidad asociados los que ejercen verdadera influencia sobre la mortalidad de los pacientes en diálisis [78, 79, 80]. La edad avanzada, la DM y las complicaciones derivadas de la arterioesclerosis explicarían con un amplio y suficiente margen la mayoría de los eventos de fallecimiento teniendo, por tanto, más relación con la supervivencia que la propia técnica de diálisis en sí [81].

En cuanto a la supervivencia de la técnica, la DP ha mejorado sus resultados en los últimos años, a diferencia de la HD que se ha mantenido estable [72]. Es posible que el uso de nuevas soluciones, más biocompatibles, con menor carga de glucosa y con bicarbonato como tampón haya contribuido a esta evolución, aunque no se dispone de evidencia clara al respecto. Datos recientes del registro USA [82] sugieren que la supervivencia media de la técnica de DP podría superar los cinco años en la actualidad.

4. COMPARACIÓN BÁSICA ENTRE DPCA Y DPA

Las distintas modalidades de DP comparten el objetivo común de tratar la insuficiencia renal terminal; no obstante, existen diferencias sustanciales entre ellas. La elección de una u otra técnica dependerá de diversas consideraciones, que incluyen las preferencias del paciente y la necesidad de proporcionar una prescripción de DP óptima desde el punto de vista médico.

Tradicionalmente, factores médicos, el tipo de transporte peritoneal de cada paciente, la capacidad de depuración y ultrafiltración y el coste económico de la terapia (mayor en DPA) eran factores determinantes a la hora de la selección de la modalidad. En la actualidad, la decisión del paciente prima sobre dichos aspectos, siendo él mismo el que debe seleccionar la modalidad a emplear, siempre que no presente contraindicaciones médicas [66]. A su vez, las preferencias del paciente se fundamentan, entre otros factores, en su estilo de vida, su trabajo, su lugar de residencia, su habilidad para la realización de las distintas modalidades, la calidad de vida percibida por el uso de la cicladora y en el soporte familiar o social del que disponga. Determinar a priori cuál de las dos opciones presenta mayores beneficios es una cuestión compleja, pues, a pesar de la expansión de la modalidad automática, son escasos los estudios publicados bien diseñados cuyo objetivo sea la comparación de ambas técnicas.

Tal y como se ha descrito, la DPCA se basa en intercambios manuales seriados durante el día, mientras que la DPA utiliza una cicladora que realizará los intercambios, de manera automática, durante el periodo nocturno [37]. Además de estas diferencias conceptuales, ambas técnicas muestran diferencias potenciales en factores específicos, que incluyen la calidad de vida, la adecuación y la extracción de sodio; y en resultados generales, como son infecciones y supervivencia.

4.1 ASPECTOS INMEDIATOS

4.1.1. Calidad de vida

A lo largo de la última década la modalidad automática ha visto incrementada su popularidad. Por una parte, la mejoría tecnológica de las cicladoras las ha hecho más compactas, atractivas y portátiles y por otra, la sistemática de la DPA (diálisis durante las horas de sueño con tiempo diurno libre) genera una mayor percepción de calidad de vida en los pacientes y sus cuidadores, sobre todo para aquellos pacientes en edad escolar o laboralmente activos, pues evita la interrupción de sus jornadas de trabajo. No obstante, para otros pacientes, la ventaja de la DP frente a la HD es su simplicidad y discreción, por lo que la utilización de la cicladora puede no resultar atractiva, debido al aprendizaje que requiere el empleo de la misma, percibiendo una peor calidad de vida con su uso [83].

Son escasos los trabajos que comparan la calidad de vida en ambas modalidades. El primero que merece una mención fue publicado por Bro y col en 1999 [84]. Se trata de un estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado que valora aspectos sobre la salud empleando un cuestionario validado (Short-form 36, SF 36). El estudio reveló similar puntuación entre ambas técnicas en cuanto a la sintomatología padecida por la nefropatía terminal, pero mostró superioridad en la puntuación de satisfacción con el tratamiento en los pacientes en DPA, pues gozaban de más tiempo para el trabajo, la familia y las actividades sociales. Unos años después De Wit presentó los resultados de otro estudio [85], de diseño transversal, con el objetivo de comparar la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes en ambas modalidades de DP. Analizó 96 pacientes (37 DPA y 59 DPCA) usando cuatro cuestionarios diferentes. Sus resultados revelaron similitud entre ambas técnicas en cuanto a la percepción del estado de salud. No obstante, la DPA demostró cierta superioridad en algunos dominios, por tener un menor número de casos de ansiedad y depresión, y por una

mejor preservación de la vida social de los pacientes. La naturaleza transversal de este estudio imposibilita el control de las diferencias en las características basales de los pacientes.

4.1.2. Adecuación

La convicción de que la DPA es capaz de proporcionar dosis más altas de diálisis, preservando al mismo tiempo la calidad de vida de los pacientes [86], ha contribuido al incremento de popularidad de dicha modalidad. No obstante, en la práctica clínica las diferencias reales que se observan con ambas técnicas son sólo modestas. El estudio realizado por Rocco a mediados de los noventa, cuya muestra fue amplia y presumiblemente representativa de los pacientes de USA, señalaba una diferencia de aclaramiento semanal de creatinina de 58,9 a 60,8 litros, y unas cifras de KtV de urea de 1,9 a 2,0, en ambos casos a favor de la DPA. [87]. Dichos resultados fueron algo decepcionantes, pues se estimaba que empleando la cicladora, una modalidad teóricamente intermitente, permitiría la mejora de los resultados obtenidos hasta ese momento. Sin embargo, la idea de fondo se mantiene, y la ausencia de diferencias entre ambas técnicas obedecería a prescripciones insuficientes en DPA, incluyendo cierta permisividad a la hora de mantener la cavidad peritoneal durante el día “en seco”. En conjunto, la DPA debe considerarse superior a la DPCA en términos de capacidad de adecuación y ultrafiltración, por su mayor versatilidad [88], pues permite la combinación de grandes volúmenes con largas sesiones nocturnas e intercambios diurnos suplementarios.

4.1.3. Extracción de sodio

Varios estudios han mostrado que ambas modalidades de DP difieren en términos de extracción de sodio en relación a la ultrafiltración, siendo la DPA menos eficiente que la DPCA para este cometido.

El principal mecanismo de extracción de Na en DP es el transporte por convección [89, 90]. Cada 500-600 mL de ultrafiltración, lograda mediante un intercambio de glucosa hipertónica cuya permanencia sea de cuatro horas, conlleva un balance negativo de 50 mEq de sodio (en pacientes con un transporte peritoneal de solutos en la media). Sin embargo, cuando se reduce el tiempo de permanencia, la eficiencia de extracción de sodio es menor, debido al denominado fenómeno de cribado (*sieving*) de sodio [89, 90]. El volumen de ultrafiltrado durante las dos primeras horas de permanencia de una solución de glucosa hipertónica está compuesto mayoritariamente por agua libre, que diluye el sodio existente en el fluido de diálisis, y que procede del transporte de agua libre transcelular a través de los poros ultrapequeños (aquoporinas). Una pauta intensiva de intercambios hipertónicos cortos y repetidos podría provocar hipernatremia, al mismo tiempo que una extracción deficiente de sodio, debido al balance negativo de agua libre.

La principal fuente de extracción de sodio es la obtenida por convección a través de los poros pequeños, favorecida por la ultrafiltración generada por el gradiente generado por el agente osmótico en el dializado. Por el contrario, la extracción de sodio por difusión en DP es escasa, debido al reducido gradiente de concentración existente entre el dializado y el plasma y al pobre coeficiente de difusión del mismo a través del peritoneo. Además, la absorción linfática del fluido desde la cavidad peritoneal, que se produce en intercambios con permanencias prolongadas en los que el gradiente osmolar se ha disipado, se acompaña de la absorción de sodio llegando a provocar un balance neutro o incluso positivo.

Por todo lo anteriormente expuesto es posible deducir que en pautas de DPA con intercambios nocturnos cortos y repetidos asociados a un intercambio largo diurno (si se trata de la DPCC) puede verse reducida la eficiencia en el control del balance del sodio. Diversos estudios han tratado esta cuestión [91, 92, 93] sugiriendo que la modalidad automática conlleva una menor extracción de sodio que la manual, a igualdad de ultrafiltración. Como posibles soluciones cuando este problema tiene

significado clínico se han propuesto disminuir el número de intercambios nocturnos con permanencias más prolongadas, añadir intercambios diurnos, o el uso de sustancias coloidosmóticas como la icodextrina para los intercambios diurnos. Con estas modificaciones en la prescripción Davison en un estudio observacional, no aleatorizado, en el que se incluyeron 158 pacientes (90 en CAPD y 68 en CCPD), demostró que el volumen extracelular medido mediante bioimpedancia (51.8% en CAPD pacientes y 51.9% en CCPD pacientes ($p=0.929$) y la extracción de sodio total diaria (109 mmol/d en pacientes en CAPD y 130 mmol/d en CCPD ($p=0.232$) eran similares en ambas modalidades [94].

4.2. RESULTADOS GENERALES

4.2.1. Infecciones

Las complicaciones infecciosas en DP pueden afectar a la supervivencia de la técnica de DP [95], por lo que numerosos estudios han intentado esclarecer qué modalidad presenta una menor incidencia de dichas infecciones.

En el año 1994 se publicó un estudio aleatorizado y prospectivo que demostraba una reducción de la incidencia de peritonitis con el empleo de la modalidad automática, presentando 0.51 episodios/año en ésta frente a 0.94 en la manual, acompañándose además de una disminución en el número de ingresos hospitalarios y del tiempo de estancia en cada uno de ellos [96]. Otros trabajos publicados años más tarde [97, 98] presentaron conclusiones similares. Por el contrario, la evidencia disponible no sugiere diferencias entre las distintas modalidades en cuanto a infecciones de orificio, espectro de gérmenes de las mismas, o pronóstico de las complicaciones infecciosas. En conjunto, la cuestión permanece abierta hasta la actualidad, ya que diferentes registros nacionales no han mostrado diferencias en las tasas de peritonitis entre pacientes tratados con DPCA o DPA e, incluso, algunos estudios han detectado tasas más elevadas de infección peritoneal entre los pacientes tratados con DPA [95, 99], aunque en el más importante de ellos [95] no se recogieron datos acerca de los distintos sistemas de conexión empleados por los pacientes, por lo que no fue posible dilucidar el porqué de la menor incidencia de peritonitis en la modalidad manual.

4.2.2. Supervivencia

La capacidad de la DPA para optimizar e individualizar la dosis de DP sin afectar a la calidad de vida levantó en su momento grandes expectativas sobre la capacidad de esta modalidad para mejorar la supervivencia de los pacientes y, sobre todo, de la técnica de DP. Lo cierto es que, hasta la fecha, no existe evidencia suficiente que lo confirme. Uno de los primeros trabajos que defendió este planteamiento fue el de Guo y cols; cuyos resultados sugerían una mejora de la supervivencia tanto global, como de la técnica, con el uso de la cicladora, aunque ésta se producía esencialmente durante los primeros doce meses de tratamiento [100]. Similares conclusiones se obtuvieron en otros trabajos posteriores [101, 102], aunque en alguno de ellos [102] existen diferencias sustanciales en el número de pacientes que formaban los distintos grupos de estudio, con una clarísima desproporción a favor de la modalidad manual (n=649: 562 en DPCA y 87 en DPA), lo que dificulta la comparación entre cohortes. Resultados procedentes del registro de Australia y Nueva Zelanda sugieren que los pacientes con transporte peritoneal rápido presentan mayor supervivencia, aunque no mayor supervivencia de la técnica, cuando son tratados con DPA [103]. Sin embargo, otros estudios no han mostrado diferencias entre ambas modalidades [93, 104] por lo que en la actualidad sigue sin existir consenso acerca de si alguna modalidad conlleva mejoras en la supervivencia de los pacientes en DP. La ausencia de estudios comparativos aleatorizados hace imposible obtener información fiable sobre esta cuestión.

5. IMPORTANCIA DE LA FUNCIÓN RENAL RESIDUAL EN DIÁLISIS PERITONEAL

5.1 IMPORTANCIA CLÍNICA. BENEFICIOS CLÍNICOS. SIGNIFICADO PRONÓSTICO

La preservación de la función renal residual (FRR) es un objetivo general en el manejo de los pacientes con Insuficiencia renal crónica (IRC), tanto si esta se maneja de manera conservadora como tras el inicio del TRS con diálisis. La FRR contribuye de manera significativa al bienestar de estos pacientes pues no solamente aporta aclaramiento de solutos de pequeño tamaño, sino que también tiene un importante papel en el mantenimiento de la volemia, en el control del fósforo, en la eliminación de toxinas de mediano y gran tamaño, en el control de la anemia, en la inflamación y en la malnutrición. También muestra una relación inversa con las calcificaciones vasculares y la hipertrofia de ventrículo izquierdo. En el caso de los pacientes ya en diálisis, cabría pensar que su contribución es escasa, pero no se debe olvidar que el filtrado glomerular es continuo, y aporta una fracción muy importante de la depuración total en estos pacientes, en los que la depuración por diálisis tiene también una baja eficiencia relativa a la función renal normal. Por ello, no resulta sorprendente que, en el caso específico de los pacientes tratados con DP, la FRR sea un importante predictor de mortalidad [105].

- Relación de la FRR con supervivencia

Múltiples estudios, muchos de ellos presentados hace más de una década han analizado la correlación entre FRR y resultados generales del tratamiento con diálisis. En 1995 Maiorca y cols analizaron, con diseño observacional longitudinal, 102 pacientes de su centro (68 de DP y 34 de HD), mostrando que cada mililitro/minuto de aumento de filtrado glomerular generaba un 40% de reducción de riesgo de mortalidad en los pacientes en su conjunto, y un 50% en el caso de los pacientes en DP [106]. Algunos años después Diaz-Buxo y Szeto publicaron dos estudios retrospectivos, con resultados

similares [61, 107]. En ellos ya se apuntaba que la mejora de supervivencia venía determinada por la FRR pero no por el aclaramiento peritoneal. Estos resultados fueron progresivamente ratificados por estudios de mayor tamaño. Así, Rocco y cols. [62], en un estudio de una cohorte de 1.446 pacientes prevalentes demostraron un aumento del 40% de la supervivencia por cada 10 litros por semana por 1.73m² de filtrado glomerular existente. Posteriormente, Shemin y cols [108] mostraron que incluso una FRR de muy bajo nivel proporcionaba una mejora en la supervivencia.

El reanálisis de los datos del estudio CANUSA [63], y los estudios de Ates y cols. [109], ADEMEX [64], y NECOSAD [110] han confirmado, de manera clara, el significado pronóstico tanto de la FRR al inicio de DP como de su preservación en el tiempo.

- Relación entre FRR y volemia, riesgo cardiovascular y tensión arterial

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en pacientes con insuficiencia renal estadio 5 [111]. Las causas de este alto riesgo son múltiples, y preceden en gran medida a la propia aparición de enfermedad renal avanzada (envejecimiento, diabetes, hipertensión arterial, etc...). Sin embargo, la propia enfermedad renal y el TRS contribuyen a su progresión, por diferentes mecanismos, relacionados en mayor o menor medida con el declive del filtrado glomerular. Así, un factor muy importante es la sobrehidratación o sobrecarga de volumen, cuya aparición corre pareja a la caída de la FRR, y que el tratamiento con diálisis corrige de manera muy imperfecta [112]. La hipertensión arterial (HTA), una consecuencia habitual de la sobrecarga de volumen, es la norma en los pacientes en diálisis, y contribuye a empeorar el riesgo cardiovascular de los pacientes [113]. La HTA es un factor fundamental en la génesis de la hipertrofia, así como a las disfunciones sistólica y diastólica, del ventrículo izquierdo [114]. Otros factores de riesgo cardiovascular en los pacientes en diálisis, como la anemia, la enfermedad ósea y mineral, la dislipemia, la

inflamación y la malnutrición, también empeoran significativamente a medida que declina la FRR.

El propio tratamiento de diálisis puede empeorar el perfil de riesgo cardiovascular de los pacientes. En el caso de los pacientes en DP, la utilización de glucosa como agente osmótico puede tener efectos deletéreos, mediados por diferentes mecanismos, que incluyen el aumento en la adiposidad por la ganancia calórica, con desarrollo de síndrome metabólico, la dislipemia y la glicosilación sistémica, entre otros [115]. Las pérdidas proteicas peritoneales también contribuyen, al profundizar la dislipemia y generar perfiles plasmáticos protrombóticos, en estos pacientes [116, 117, 118, 119].

- Relación de FRR con las calcificaciones

Las calcificaciones vasculares y valvulares son una complicación frecuente e importante en los pacientes en diálisis, las localizadas a nivel de las válvulas cardiacas predicen mortalidad tanto en DP [114] como en HD [120]. Su patogenia es compleja, pero es indudable que contribuyen a su aparición los desbalances en el metabolismo de iones divalentes. Como es previsible, el nivel de FRR predice, hasta cierto punto, la magnitud de esta complicación. Casi la mitad de los pacientes anúricos en DP presentan esta complicación [112].

- Relación de FRR con la malnutrición

La malnutrición constituye un problema importante en los pacientes tratados de forma crónica mediante cualquiera de las modalidades de diálisis. Se produce en un rango de un 20 a un 70% de los pacientes dependiendo del método de cuantificación empleado para determinar el estado nutricional [121]. Aunque esta complicación se desarrolla a menudo, y de manera solapada, mucho antes del inicio del TRS, y con frecuencia es consecuencia de la comorbilidad asociada, el tratamiento con diálisis la puede empeorar, de diferentes maneras. La propia uremia tiene un componente

nutricional importante, ya que genera anorexia e intolerancia digestiva. No resulta por tanto extraño que exista cierto grado de asociación entre la FRR y el estado nutricional en los pacientes en diálisis [122]. En el año 2004, un estudio prospectivo y observacional relacionó el aumento en el gasto energético que presentan los pacientes anúricos con el riesgo de malnutrición y, secundariamente, de mortalidad [123]. Otras posibles causas de malnutrición en DP podrían ser la plenitud abdominal producida por la solución de diálisis, las pérdidas proteicas peritoneales [124], y la anorexia inducida por la absorción de glucosa del dializado. Se ha sugerido que, por estas razones, el riesgo de malnutrición podría ser mayor en los pacientes tratados con DP que con HD, aunque esta suposición no está apoyada por evidencias claras.

5.2 FACTORES QUE MODULAN EL DECLIVE DE LA FRR

5.2.1 Factores demográficos

La edad ha sido invocada, aunque de manera poco consistente, como un predictor de declive de la FRR [125, 126]. La mayoría de los estudios disponibles, sin embargo, no muestran un efecto de esta variable sobre el ritmo de caída de la FRR [127, 128, 129].

También la evidencia respecto a un eventual ritmo diferenciado de declive de la FRR según el sexo es poco consistente. Así, algunos estudios no muestran efecto de esta variable [125], mientras otros observan un incremento del riesgo de declive rápido en mujeres, en algunos casos marginal [127] y en otros de manera más clara [130]. Por el contrario, otros estudios sugieren que el sexo masculino se asocia con mayor riesgo de declive de la FRR [131].

En cuanto a la raza, nuevamente vuelve a haber resultados discordantes, con estudios que no muestran diferencias [125] enfrentados a otros que observan un declive más rápido de la función renal residual en pacientes de raza negra, tanto durante la fase de tratamiento conservador [132] como tras el inicio de DP [127].

Diversos autores han sugerido que la comorbilidad pudiera ser también un factor que contribuya a modular el ritmo de declive de la FRR. Un estudio publicado en 2001 por Holley y cols. [133] concluyó que la presencia de patología cardíaca en pacientes incidentes en DP conlleva mayor riesgo de experimentar dicho declive. Más recientemente, los autores Tian y cols. [134] apuntaron que parece existir correlación entre el ritmo de declive de la FRR y la existencia de enfermedad vascular periférica al inicio de DP. El significado e interés de esta correlación precisará de mayor análisis en el futuro.

5.2.2. Factores no demográficos

- Diuréticos

Los diuréticos de asa aumentan la excreción renal de sodio y agua pero, aparentemente, no influyen en la evolución de la tasa de filtrado glomerular. Un estudio prospectivo y aleatorizado mostró que el tratamiento con furosemida a dosis altas en pacientes en DP aumentaba la excreción hidrosalina renal, pero no parecía modificar el ritmo de declive de la FRR, respecto a un grupo placebo [135]. Sin embargo, no se descartan beneficios indirectos de los diuréticos, ya que permiten menores tasas de ultrafiltración por DP, con los consiguientes beneficios en términos de estabilidad hemodinámica y reducción en la carga de glucosa.

- Antagonistas del eje renina-angiotensina-aldosterona (IECAS / ARA)

Disponemos de evidencias que indican que, al igual que en la población con IRC, los fármacos que antagonizan el eje renina-angiotensina-aldosterona pueden frenar el declive de la FRR en pacientes tratados con DP. Li y cols analizaron la evolución de la tasa de filtrado glomerular en pacientes prevalentes en DP aleatorizados a Ramipril o placebo. El grupo tratado con el IECA mostró un declive más lento de la FRR, y un menor porcentaje de pacientes desarrollaron anuria [136]. Un ensayo con valsartán mostró resultados similares [137].

Dichos trabajos llevaron a las guías DOQI del año 2006 a la inclusión del uso de estos fármacos en sus recomendaciones para preservar la FRR en pacientes en DP; no obstante, reservan su indicación a aquellos pacientes que precisen tratamiento antihipertensivo, pues para los normotensos no hay suficiente evidencia en la actualidad [66]

- Aminoglucósidos

Se ha defendido el uso de esta familia de antibacterianos para el tratamiento de las peritonitis en DP, debido a su reducido coste y excelente sensibilidad frente a diversos

gérmenes, sobre todo frente a gramnegativos [138], además de aportar sinergismo con otros antibióticos para el tratamiento de infecciones por algunos gérmenes gram positivos [139]

No obstante, los aminoglucósidos producen efectos adversos tales como la ototoxicidad y la nefrotoxicidad [139]. A finales de la década de los noventa, un estudio observacional evidenció un declive más rápido de la FRR durante episodios de peritonitis en pacientes tratados con este tipo de antibióticos frente aquellos que no los recibían [140]. Este hecho, junto al efecto beneficioso ya conocido entonces que provocaba preservar la FRR en la supervivencia de los pacientes en DP [62, 63] conllevó que las guías de la Sociedad Internacional de Diálisis Peritoneal (ISPD) del año 2000 recomendasen el uso preferente de cefalosporinas para el tratamiento primario de este tipo de infecciones [141]. Sin embargo, se mantiene la controversia sobre el uso de estos antibióticos en pacientes en DP, ya que sólo algunos estudios ulteriores han detectado un efecto negativo de su utilización sobre la FRR [142], pero este efecto no ha sido observado en otros, que defienden que su eficacia antibacteriana debe prevalecer aunque, como es natural, apelan a un uso cauteloso de estas drogas, con monitorización estrecha de niveles plasmáticos [143, 144, 145].

- Contrastes iodados

Aunque se asume que la conocida nefrotoxicidad de los contrastes yodados puede afectar también a la FRR del paciente en DP, son escasos los estudios publicados en este contexto específico que puedan acreditar esta sospecha. Así, existen estudios bien documentados que muestran que un uso prudente de estas sustancias, utilizando dosis bajas [146] y, preferiblemente, contrastes de baja osmolaridad [147], reduce significativamente el riesgo de nefrotoxicidad permanente. En general, sin embargo, se recomienda restringir estas exploraciones a lo estrictamente necesario, así como el uso de medidas universales de protección (hidratación, alcalinización de la orina, acetilcisteína, etc).

- Soluciones bajas en PDGs

Los productos de degradación de la glucosa (PDG) producidos durante la esterilización por calor y almacenamiento de las soluciones en DP pueden causar daño en la membrana peritoneal a través de la formación de productos de glicosilación avanzada en el peritoneo y dañar la función de las células mesoteliales de dicha membrana [148]. Además, pueden ser absorbidos hacia la circulación sistémica y provocar apoptosis a nivel de las células tubulares renales [49], por lo que es posible que los PDG puedan modular el declive de la FRR de los pacientes en DP. Sin embargo, diferentes ensayos aleatorizados han sido incapaces, hasta la fecha, de establecer una contrapartida clínica fiable a esta hipótesis. Así, mientras algunos estudios han detectado cierta ventaja de las nuevas soluciones (con pH neutro, bajas en PDG y con sustitución parcial o total del tampón lactato por bicarbonato) respecto a las clásicas (ricas en PDG, ácidas y tamponadas con lactato) [149, 150], otros han sido incapaces de mostrar diferencias apreciables [151, 152]. Recientemente, el ensayo aleatorizado BalANZ, de mayor alcance, ha mostrado que el efecto de las nuevas soluciones sobre la evolución de la FRR es, probablemente, marginal, aunque se observó un mayor porcentaje de pacientes evolucionando hacia anuria en el grupo de soluciones clásicas [153].

Al menos dos estudios procedentes de Extremo Oriente [154, 155] y un estudio de registro español [77], han detectado en los últimos años un efecto beneficioso de las nuevas soluciones sobre la supervivencia de los pacientes en DP. En todos los casos, un eventual mejor comportamiento de la FRR ha sido invocado como posible explicación al fenómeno, pero sin aportar evidencias claras que sustenten esa hipótesis.

- N-acetil cisteína

Un estudio publicado en el año 2011 apoya el empleo de la N-acetilcisteína en pacientes en DP con el fin de retardar el declive de la FRR [156]. Tras cuatro semanas de tratamiento con 2400 mg al día de N-acetilcisteína se evalúa la FRR y el volumen de

diuresis de diez pacientes prevalentes en DP; los resultados evidencian mejoría de ambos parámetros con el uso de la misma. No obstante el número reducido de pacientes y la carencia de grupo control en el mismo, reducen el significado de los hallazgos.

- Ácido Úrico

El riñón excreta dos tercios del ácido úrico producido diariamente, por lo que el deterioro de la función renal que se produce con la progresión de la enfermedad renal conlleva la aparición de hiperuricemia. A su vez, la hiperuricemia puede acelerar el declive de la función renal. Sin embargo, este fenómeno, que ha sido bien documentado en poblaciones en tratamiento conservador, no ha sido probado con claridad en pacientes en DP. Disponemos de un estudio [157] que mostraba que la hiperuricemia al inicio de DP es un marcador independiente de declive de la FRR durante el seguimiento.

5.3. ESTRATEGIAS PARA LA PRESERVACIÓN DE LA FRR

Los principios generales de prevención de la progresión de la insuficiencia renal crónica son de aplicación en el contexto del paciente que inicia DP con una FRR significativa, con algunas modificaciones. Así, se recomiendan modificaciones en el estilo de vida, incluyendo el abandono del hábito tabáquico o la restricción de sal en la dieta, que permiten optimizar el control de la tensión arterial. Un estudio prospectivo demostró un efecto negativo de una tensión arterial diastólica elevada sobre el filtrado glomerular de pacientes en DP, evidenciándose una caída de 0.4 ml/min de filtrado por cada 10 mmHg de aumento de dicha presión [129]. Otros estudios han mostrado que un control subóptimo de tensión arterial asocia un declive más rápido de la FRR en pacientes en DP [113]. No se ha establecido de manera clara el régimen óptimo de antihipertensivos en este contexto, aunque, como ya se ha mencionado, el uso de antagonistas del eje renina-angiotensina ha sido endosado por estudios aleatorizados [136, 137].

El uso de dietas de restricción proteica con el fin de reducir el ritmo de declive de la FRR está desaconsejado en pacientes en diálisis, y aún más en los tratados con DP, debido a la necesidad de compensar las pérdidas peritoneales de proteínas y aminoácidos y, en general, al riesgo de malnutrición proteica en estas poblaciones. Sí se aconseja, como también se ha mencionado, evitar, en la medida de lo posible, la exposición a agentes nefrotóxicos, incluyendo aminoglucósidos, antiinflamatorios no esteroideos y contrastes yodados.

Existen estrategias de prescripción de DP que pueden tener un efecto beneficioso sobre el declive de la FRR. Las pautas que implican ultrafiltración agresiva pueden acelerar el citado declive por lo que, en la medida de lo posible, deben ser evitadas, por medio de una adecuada disciplina dietética y el uso racional de agentes osmóticos evitando, por ejemplo, concentrar la ultrafiltración en períodos cortos de

tiempo, como ocurre en algunas pautas de DPA. Aunque se ha sugerido que la ultrafiltración suave y progresiva que genera la icodextrina podría favorecer la preservación del filtrado glomerular, un reciente metaanálisis no ha confirmado este efecto [158]. Como ya se ha mencionado, el uso de soluciones biocompatibles podría tener un efecto positivo marginal sobre el ritmo de declive de la FRR [153]

Otras estrategias posibles de prevención de caída de la FRR incluirían la modificación de los niveles de calcio o el control de la proteinuria, al mostrar estudios observacionales que los niveles altos de calcio sérico [127] o de proteinuria [129], producen un efecto negativo sobre la FRR. De manera aún menos clara, la administración de N-acetilcisteína [156] o de Bardoxolona [159] podrían tener efecto renoprotector, aunque esta última droga está bajo cuestión por sus potenciales efectos secundarios. Por último, mencionaremos la propuesta de diálisis bimodal (DP a dosis bajas complementada con una sesión larga de HD semanal) [160], que ha gozado de poca aceptación hasta el momento actual.

6. DECLIVE COMPARADO DE FRR

6.1. DP FRENTE A HD

Los resultados de varios estudios han sugerido que el declive de la FRR es más rápido en pacientes tratados con HD que en los tratados con DP [127, 128, 129, 161, 162]. Se han invocado dos mecanismos principales para explicar este fenómeno. En primer lugar, los efectos hemodinámicos de ambas terapias son diferentes. Mientras que la DP mantiene una UF y una estabilidad esenciales, la HD asocia episodios de hipotensión arterial más o menos frecuentes y, aunque éstos no sean patentes, la UF genera cambios hemodinámicos que pueden resultar en hipoperfusión renal recurrente. Por otra parte, el contacto directo de la sangre con materiales bioincompatibles durante la HD genera activación de mediadores inflamatorios potencialmente nefrotóxicos [129]. Aunque este fenómeno existe también en DP, es de menor intensidad que en HD, sobre todo si ésta última se lleva a cabo con materiales de baja biocompatibilidad. De hecho, estudios recientes que comparan el declive de la FRR en DP con los observados en HD con agua ultrapura y membranas de alta biocompatibilidad muestran diferencias mucho menos aparentes entre ambas técnicas [163, 164]

El estudio más interesante en este sentido es el de Lang et al, un trabajo unicéntrico y prospectivo en el que se evalúa el declive de la FRR en pacientes en DP y HD, diferenciando dentro de esta última modalidad el uso de membranas de polisulfona (biocompatible) o de celulosa (bioincompatible). El resultado sugiere una pérdida más rápida de FRR en HD frente a DP (2.8 mL/minuto vs 0.6 mL/min tras 6 meses, respectivamente), pero con una diferencia clara de las membranas de polisulfona frente a las celulósicas en el grupo de HD (1.9 mL/min vs 3.6 mL/min tras 6 meses) [163]. Otros estudios [165, 166] muestran tasas muy similares de declive de la

FRR, siempre que la HD se base en membranas de alta biocompatibilidad y agua ultrapura. Hay que destacar que la mayoría de la información disponible procede de estudios observacionales, retrospectivos y/o unicéntricos, con tamaños muestrales reducidos y en los que, a menudo, no han sido tomados en consideración factores como las diferentes comorbilidades de los pacientes, la dosis de diálisis, el estado nutricional o el uso de agentes nefrotóxicos.

6.2. FRR EN DP TRAS EL FALLO DEL TRASPLANTE RENAL

Entre un 4 y un 6% de los pacientes trasplantados que alcanzan función significativa del injerto renal reingresan en diálisis antes del final del primer año, y un 2-3% lo hacen cada año posteriormente, de manera que más de un tercio han de reingresar en diálisis en los primeros diez años de seguimiento [167]. Este subgrupo de pacientes supone actualmente un 5% de los incidentes en diálisis, de los cuales aproximadamente un 10% serán re-trasplantados, mientras que el resto, según datos del registro norteamericano de pacientes (USRDS), deberá permanecer indefinidamente en diálisis.

No existe consenso sobre qué modalidad de diálisis es más apropiada en pacientes incidentes primarios y que son candidatos a TR. La DP ofrece ventajas teóricas obvias, que incluyen su perfil de supervivencia general (más favorable que el de la HD en los primeros años de TRS) y su mejor adaptación a las estrategias de diálisis incremental, con sus conocidas ventajas en términos económicos y de calidad de vida. Gran parte de los estudios reflejan resultados comparables para DP y HD en estos pacientes [168, 169, 170, 171, 172], aunque resultados del Registro USA sugieren una mejor supervivencia de los pacientes trasplantados tratados previamente con DP [173]. Esta diferencia podría asociarse a factores diversos tales como la mejor FRR al trasplante, las tasas superiores de función precoz del injerto, los efectos negativos del acceso vascular tras el trasplante, o la mayor prevalencia de infección por virus C en las poblaciones en HD. No se debe olvidar el papel potencial de sesgos metodológicos, ya que las poblaciones en DP y HD que acceden al trasplante muestran perfiles demográficos diferenciados. Además, los pacientes en DP tienden a trasplantarse más precozmente, lo que podría tener un efecto potencial sobre los resultados del tratamiento [174].

Tampoco existe consenso sobre qué modalidad de TRS será la más apropiada tras el fallo del trasplante renal, y aunque en ocasiones el hábito de independencia adquirido

por los pacientes durante la fase de trasplante puede inducir a algunos a optar por una modalidad domiciliaria tras el cese funcional del mismo, la selección de la modalidad sigue criterios generales.

Los pacientes que reinician diálisis después del cese funcional del injerto presentan un perfil de riesgo específico por diversas causas. La primera es el acúmulo de tiempo en tratamiento renal sustitutivo, que suele ser significativo en la mayoría de los casos, con las complicaciones que ello conlleva: enfermedad cardiovascular, neoplasias, o malnutrición entre otras. La segunda es la entrada a menudo tardía en diálisis por la reticencia del paciente y el médico a dar por perdido el injerto [162]. Y la tercera, que el declive de la función renal residual del mismo tiende a ser más rápido que en los riñones nativos [171] lo que genera un impacto pronóstico peor en los tratados con DP que con HD [162]. Estas limitaciones parecen ser las causantes de un incremento de mortalidad en esta subpoblación de pacientes, frente a la población general de pacientes incidentes en diálisis [175]

El manejo del injerto renal ya fracasado en pacientes tratados con DP presenta alguna peculiaridad con respecto a los tratados con HD, como es la mayor atención prestada a la preservación de la FRR. Aunque el significado pronóstico de la misma no ha sido objeto de estudio específico en el paciente en DP tras el fallo del trasplante, su preservación es un objetivo terapéutico en esta subpoblación. No parece haber dudas respecto a la conveniencia de las medidas habituales de renoprotección, pero sí existe controversia en cuanto al manejo del tratamiento inmunosupresor. El mantenimiento de cierto grado de inmunosupresión ayuda a eludir la aloreactividad contra el injerto disfuncionante, permitiéndose así la subsistencia de cierto grado de FRR, la reducción de efectos proinflamatorios y soslayar la trasplantectomía.

Jassal y cols. apuntaban la importancia de preservar dicha FRR tras el fracaso del injerto, evidenciando una mayor supervivencia en pacientes que preservaban mayor filtrado renal tras el inicio de DP cuantificándolo en un año más de supervivencia por cada 5mL/min de filtrado renal glomerular (GFR) [176]; aunque con

asunciones cuestionables, pues el efecto de la retirada de la inmunosupresión sobre la función del injerto puede ser variable e incluso beneficioso como en los casos de nefrotoxicidad por anticalcineurínicos o nefropatías por poliomavirus.

No obstante, no parece sencillo preservar la FRR en pacientes en DP tras el fallo del trasplante, pues el declive de la misma cuando proviene de un riñón trasplantado parece más rápido que el observado en el caso de riñones nativos. Algunos estudios observacionales han mostrado un declive particularmente acelerado de la FRR en este contexto, favorecido por la suspensión de la inmunosupresión [171]. Otros estudios no han observado una evolución tan drástica de la FRR después del fracaso del injerto renal [172].

En la actualidad no existe consenso sobre el perfil de riesgo/beneficio del mantenimiento de los fármacos inmunosupresores en este contexto, ni criterios claros sobre qué tratamiento se debería mantener, y a qué dosis, en caso de hacerlo. Las dudas son alimentadas por el riesgo potencial de infección asociado al mantenimiento de la inmunosupresión en pacientes ya en diálisis [177].

6.3 EVOLUCIÓN COMPARADA DE LA FRR EN DPCA FRENTE A DPA

En los últimos años diversos estudios han intentado esclarecer si las dos modalidades básicas de DP (DPCA y DP automática) presentan un ritmo comparable de declive de la FRR. La cuestión sigue siendo objeto de controversia. A priori, existen razones teóricas para sospechar que la DPA podría generar una pérdida más rápida de FRR que la DPCA, pues es una técnica semicontinua que genera cambios de volemia y con efectos hemodinámicos comprobados; sin embargo, se desconoce si esta diferencia pudiera tener un impacto clínico real.

En los años noventa existía cierto consenso indicando que la DPA conllevaba una pérdida más rápida de filtrado glomerular. Un estudio realizado por Hiroshige sobre 18 pacientes estudiados de manera prospectiva, aunque no aleatorizada objetivó un declive más rápido de la FRR en los tratados con cicladora (con DPNI o DPCC -0.29 y -0.34 mL/min por mes, respectivamente) frente a la modalidad manual (DPCA $+0.01$ mL/min por mes) [178]. Tres años más tarde Hufnagel defendió una postura similar, demostrando una caída más rápida de filtrado glomerular en los tratados con una modalidad intermitente, como la DPNI. En este caso analizó el declive del filtrado renal a los seis y doce meses en 36 pacientes incidentes en DP [179]. También Hidaka realizó un estudio con 34 pacientes, observando con el uso de la cicladora que el descenso de filtrado glomerular era más rápido en sujetos mayores de 60 años, con valores de tensión arterial media por encima de 110 mmHg o de péptido natriurético atrial superior a 60 pg/dL [180]. Todos estos estudios tienen en común un tamaño muestral pequeño y un tiempo de seguimiento corto, lo que hace inadecuado extraer conclusiones de los mismos.

Posteriormente, Rodríguez-Carmona [93] analizó la misma dicha cuestión de manera prospectiva en un grupo más amplio (53 en DPCA y 51 en DPA), observando un declive más rápido de la FRR en DPA frente a la modalidad manual. Más recientemente, el estudio de Michels y cols ratificaba estas conclusiones [181]. Los

resultados de su trabajo demostraron que la modalidad automática exponía al doble de riesgo de perder la FRR durante el primer año de tratamiento al grupo de pacientes de su estudio (n = 583: 505 DPCA y 78 DPA),

Sin embargo, el declive más rápido de FRR en DPA no ha podido ser confirmado en todos los estudios. Fernández-Rodríguez [182] y cols. no hallaban diferencias en el mismo según la modalidad empleada (en DPCA 2.5 ± 2 ml/min vs 3.01 ± 3 ml/min en DPA). Tampoco otros autores como Holley y cols. [133], en este caso con una baja potencia estadística (unicéntrico y retrospectivo), o Johnson y cols. [183] o Cnossen y cols [184]. Tampoco se confirmaba si alguna de las modalidades de DP conllevaba mayor riesgo para la pérdida de FRR en la revisión sistemática publicada por Rabindranath en 2008 [185] (si bien sólo se incluyó el análisis de tres estudios aleatorios: 84, 96, 186)

En definitiva, han sido muchos los trabajos hasta la actualidad que han fracasado en el intento de esclarecer esta cuestión, pero ha de tenerse en cuenta que todos ellos presentan dos tipos de defecto metodológico fundamental, que limitan su significación:

1) Baja potencia estadística, al ser casi siempre estudios unicéntricos. En muchos de ellos hay además una clarísima desproporción entre el número de pacientes tratados con DPCA y DPA, lo que sugiere grandes sesgos de selección. Este defecto lastra principalmente a aquéllos estudios con resultados negativos (no diferencia DPCA-DPA), por el alto riesgo de error β .

2) Análisis muy poco eficiente de covariables con efecto potencial en la evolución de la FRR. Este factor tiene impacto en sí mismo pero, sobre todo, impide obtener una relación de riesgo ajustada entre DPCA y DPA, agravada por la ya citada falta de potencia estadística.

Por este motivo se emprendió un estudio con el fin principal de determinar si la modalidad de DP tiene un efecto diferenciado sobre el ritmo de declive de la FRR.

II. OBJETIVOS

1. Analizar, de manera comparativa, el ritmo de declive de la función renal residual en pacientes que inician tratamiento con Diálisis Peritoneal en sus modalidades manual (Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria DPCA) y automatizada (Diálisis Peritoneal Automática DPA)
2. Investigar, de manera comparativa, la probabilidad de evolución a anuria durante el seguimiento en pacientes que inician tratamiento con Diálisis Peritoneal en sus modalidades manual (Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria DPCA) y automatizada (Diálisis Peritoneal Automática DPA)
3. Explorar el efecto de otros factores basales, demográficos, clínicos y bioquímicos, incluyendo elementos de prescripción de diálisis y medicaciones, sobre la evolución de la función renal residual en Diálisis Peritoneal
4. Estudiar el efecto, ligado a la permanencia temporal en diálisis, de factores demográficos y clínicos, incluyendo eventos infecciosos y cardiovasculares, sobre la evolución de la función renal residual en Diálisis Peritoneal
5. Analizar la correlación entre la función renal al inicio de Diálisis Peritoneal, y su ritmo de declive durante el seguimiento, y el riesgo ulterior de mortalidad, fracaso de la técnica e infecciones asociadas a diálisis (peritonitis)

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO GENERAL

El presente estudio se realizó de acuerdo a un diseño observacional sobre una cohorte histórica de pacientes incidentes en Diálisis Peritoneal (DP). El objetivo principal fue analizar, de manera comparativa, la evolución de la FRR en pacientes tratados con DPCA y DPA, teniendo en cuenta la influencia de factores que pudieran afectar a la evolución comparada de ambas modalidades, especialmente en cuanto a sesgos de selección. Secundariamente, analizamos el efecto de otros factores de riesgo potenciales para el declive de la FRR. Por último, analizamos el significado pronóstico de la FRR, en absoluto y en relación a la modalidad de DP, sobre las variables pronósticas esenciales en el ámbito de la DP: supervivencia de los pacientes, supervivencia de la técnica (necesidad de transferencia a hemodiálisis) y riesgo de infección peritoneal (peritonitis).

El estudio cumplió con los requisitos éticos esenciales para estudios observacionales establecidos por nuestro centro.

1.1 ÁMBITO DEL ESTUDIO

Se llevó cabo sobre una cohorte histórica de pacientes incidentes en DP reclutados entre enero de 2000 y diciembre de 2010, y cuyo seguimiento se realizó hasta el 31 de diciembre del año 2012 en cuatro hospitales españoles: el Hospital Universitario de A Coruña, Hospital Universitario Central de Asturias, Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz y Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida. Centros que prestan asistencia directa a un área sanitaria con una importante extensión y población y cuya excelencia es reconocida, lo que garantiza la calidad tanto de la práctica clínica como de los datos recogidos.

Todos ellos son centros con experiencia significativa acumulada, tanto en términos de tiempo (antigüedad) como en volumen de pacientes tratados (actividad). Además, comparten un uso extenso de técnicas automatizadas (>20% de los

pacientes), que impida desproporciones entre las poblaciones de estudio y reduzca al mínimo los sesgos de selección para modalidad de DP.

1.2. POBLACIÓN

Se incluyeron en el estudio pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5d que iniciaron DP entre Enero de 2000 y Diciembre de 2010, tanto incidentes primarios como los procedentes de alguna otra modalidad de tratamiento renal sustitutivo (trasplante renal fallido o hemodiálisis), siguiendo los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

1. Edad mínima de 10 años al inicio de diálisis (sin límite máximo)
2. Enfermedad renal crónica estadio 5d
3. Incidentes en DP entre Enero de 2000 y Diciembre de 2010
4. Procedentes tanto de tratamiento conservador (incidentes primarios) como de otras modalidades de tratamiento renal sustitutivo (trasplante renal fallido o hemodiálisis)
5. Presencia de función renal residual significativa, entendida como diuresis igual o superior a 300 mL/24 horas y aclaramiento medio de urea y creatinina igual o superior a 1 mL/minuto.
6. Disponibilidad adecuada de registros clínicos, basales y evolutivos.

Se excluyeron de análisis los pacientes que no cumplieron alguno de los criterios de inclusión así como los pacientes:

1. Con seguimiento en DP inferior a 6 meses
2. En los que no se disponía de estimaciones fiables de FRR como mínimo basalmente y a los seis meses de inicio de tratamiento

1.3. VARIABLES DEL ESTUDIO

1.3.1. La variable principal de estudio es la FRR de los pacientes, al inicio del tratamiento renal sustitutivo con DP, y evolutivamente a lo largo del seguimiento. El estimador elegido fue la media de los aclaramientos de urea y creatinina (en adelante Kr medio), determinados al inicio del tratamiento renal sustitutivo y a los 6, 12 y 24 meses de evolución en DP. La monitorización evolutiva de la FRR se prolongó hasta el final del segundo año (24 meses), desestimándose prolongar el seguimiento por la caída esperable en los valores de FRR y, especialmente, por un aumento en la pérdida de pacientes para seguimiento, con potencial efecto de sesgo sobre los resultados (los pacientes con declive más rápido de FRR tienen más riesgo de abandonar la técnica y fallecer).

El análisis principal se realizó a partir de la tasa de declive del Kr medio, estimada en base a la variación de la estimación basal a la última disponible (6, 12 o 24 meses) teniendo en cuenta el tiempo de seguimiento en cada caso. Dentro del análisis principal se investigó también el perfil de riesgo específico para la pérdida total de FRR (anuria, definida por diuresis <50 mL/24 horas y Kr medio inferior a 0,5 mL/minuto) durante el seguimiento.

1.3.2. La variable principal independiente del estudio es la modalidad de DP, definida a partir del tratamiento recibido por el paciente (DPCA o DPA) al inicio del segundo mes de tratamiento renal sustitutivo. Se seleccionó este punto temporal, en lugar del inicio de DP, porque algunos pacientes destinados a DPA realizan un breve paso por DPCA con fines formativos. Para el análisis de modelos mixtos dependientes de tiempo (ver después) se tuvieron en cuenta los cambios de modalidad durante el seguimiento.

La modalidad de DP se manejó como variable binaria. Así, todas las variantes de DP asistida por cicladora se agruparon como DPA. No se individualizó un grupo de

DP automatizada con día seco porque esta prescripción fue usada por muy pocos pacientes, y siempre de forma transitoria.

1.3.3. Como variables secundarias de estudio se analizaron las pronósticas esenciales en pacientes en DP: supervivencia de los pacientes, supervivencia de la técnica (necesidad de transferencia a hemodiálisis) y riesgo de infección peritoneal (peritonitis). Para esta fase de análisis, la modalidad basal de DP y el filtrado glomerular basal y evolutivo fueron analizados como variables predictivas.

1.3.4. Como variables de ajuste se analizaron las principales variables demográficas, clínicas, bioquímicas, de adecuación y prescripción de diálisis y de tratamiento farmacológico.

- a) Demográficas: edad del paciente al inicio del tratamiento renal sustitutivo (expresada en años) y el sexo.
- b) Clínicas: Se investigaron las siguientes:
 - a) Peso, talla e índice de masa corporal (IMC), este último estimado a partir de peso y talla, según la fórmula $IMC = \text{Peso}/\text{talla}^2$
 - b) Presión arterial, obtenida de la media de los valores de los registros ambulatorios aportados por los pacientes en las visitas de seguimiento, reflejados en las historias clínicas. Se calculó la tensión arterial media como la media ponderada de la tensión arterial sistólica y el doble de la tensión arterial diastólica.
 - c) Presencia de diabetes mellitus, según diagnóstico clínico estandarizado.
 - d) La comorbilidad acumulada hasta el inicio de tratamiento con DP se categorizó en base al índice de comorbilidad de Charlson [213]. La edad del paciente se manejó como variable separada, pero se mantuvo la asignación general de 2 puntos para todos los pacientes, por el mero hecho de padecer ERC.

- e) Se analizó por separado la comorbilidad cardiovascular, en base al número de eventos acumulados al inicio del estudio, incluyendo tan sólo los que hubieran requerido hospitalización.
- c) Bioquímicas: Las determinaciones bioquímicas séricas incluyeron: urea, creatinina, colesterol, hemoglobina y albúmina, que fueron cuantificadas con un autoanalizador estándar (Advia 2400, Bayer®). La PCR plasmática se estimó mediante un test inmunoturbidimétrico (Roche Diag., Mannheim, Alemania). En orina de 24 horas se estimó la proteinuria y las concentraciones de urea y creatinina. La proteinuria se cuantificó mediante un ensayo colorimétrico modificado que utiliza el ácido sulfosalicílico (rojo pirogalol); y la concentración de urea y de creatinina mediante autoanalizador.

La principal variable bioquímica compuesta fue el aclaramiento medio de urea y creatinina, estimado a partir de la media aritmética de ambos, estimados mediante la fórmula estándar $\text{Aclaramiento} = (\text{Corina} \times \text{Vorina 24 horas} / \text{Cplasma} \times 1440)$.

- d) Adecuación de diálisis y funcionalismo peritoneal

En todos los pacientes se determinó la adecuación de la dosis de diálisis mediante el cálculo del Kt/V, incluyendo la FRR (Kr medio), con ayuda del software Adequest® (Baxter, Deerfield, Illinois).

El tipo de transporte peritoneal se determinó a partir de una prueba de equilibrio peritoneal estándar (PEP) que se realizó a todos los pacientes en el segundo mes de tratamiento, con dos litros de líquido de DP con glucosa al 2.27% o al 3.86%. Se usó el transporte D/P de creatinina a los 240 minutos (D/P_{240} creatinina) como marcador de las características del transporte peritoneal de cada paciente.

- e) Prescripción de diálisis: Como variables de prescripción se monitorizaron, basal y evolutivamente (6, 12 y 24 meses):

- a) La modalidad de diálisis peritoneal (manual o modalidad automática).

- b) El número de intercambios realizados cada 24 horas.
- c) El volumen de dializado infundido, en cada intercambio y por 24 horas, cuantificado en mililitros.
- d) La carga peritoneal de glucosa, cuantificada en gramos/día.
- e) El uso de Icodextrina durante el intercambio largo (nocturno en DPCA y diurno en DPA), categorizándola como variable binaria (empleo sí/ empleo no).
- f) La ultrafiltración diaria (UF), obtenida de los registros clínicos que los pacientes realizan a diario en su domicilio.
- g) El uso de soluciones bajas en productos de degradación de la glucosa, nuevamente categorizado evolutivamente en clave binaria
- h) Las pérdidas proteicas peritoneales (PPP) en 24 horas. Estas fueron cuantificadas de manera directa durante la recogida de efluente que se realiza para los análisis de adecuación.

f) Tratamientos farmacológicos

Se monitorizaron los siguientes parámetros, basal y evolutivamente:

- a) Número de hipotensores prescritos
- b) Dosis de diurético de asa empleado (mg/24 horas). Dado que en más del 95% de los casos la droga usada fue la furosemida, en los pacientes tratados con torasemida se aplicó la equivalencia 1mg de torasemida = 8 mg de furosemida
- c) Empleo de fármacos antagonistas del eje RAA, categorizado en forma binaria

1.4. REQUERIMIENTOS ÉTICOS

Al ser un estudio retrospectivo no fue posible recabar consentimiento informado a la mayoría de los pacientes, por lo que se siguieron las recomendaciones de cada centro para recabar información para estudios observacionales retrospectivos.

2. DESCRIPCIÓN SUCINTA DE LOS PRINCIPALES PROCEDIMIENTOS RELACIONADOS CON LA DIÁLISIS PERITONEAL

2.1. Criterios de admisión a programas de DP

Los cuatro centros participantes en el estudio disponen de una consulta de enfermedad renal crónica avanzada (ERCA). Entre otras funciones, en esta consulta se proporciona a los pacientes información y educación regladas sobre las diferentes modalidades de tratamiento renal sustitutivo. El principal criterio de asignación de un paciente a tratamiento con DP es su decisión informada. Algunos pacientes (aproximadamente un 20%) presentan barreras médicas a la DP, de las que son debidamente informados. En general, los pacientes indecisos son animados a dializarse en autocuidado (DP). Respecto a la utilización de diferentes modalidades de DP, los criterios no son exactamente iguales en los distintos centros del estudio, pero se concede gran importancia a la decisión del paciente y a su situación socio-laboral. Esta es la causa de que se observen algunos desequilibrios en las características de los pacientes tratados con DPCA y DPA (ver Resultados). Respecto a la indicación de transferencia tardía entre modalidades de DP, ésta suele implicar cambio de DPCA a DPA, siendo las causas más habituales la inadecuación en DPCA, el déficit de UF asociado a transporte peritoneal rápido y los cambios en las condiciones sociolaborales de los pacientes.

2.2. Descripción general de procedimientos de prescripción

La prescripción de la dosis de diálisis se realiza siguiendo criterios generales y de manera incremental; es decir, aumentando progresivamente el número de intercambios a medida que el paciente necesite mayores dosis de diálisis. Para el cálculo de dicha dosis se emplean fórmulas estandarizadas que incluyen la FRR. El valor de Kt/V total y el estado clínico del paciente son esenciales a la hora de prescribir.

La UF se modula mediante procedimientos plenamente estandarizados, que incluyen la monitorización clínica domiciliaria (peso diario, registros diarios de tensión arterial, balances en DP), la valoración clínica y los estudios de composición corporal mediante bioimpedancia. Los parámetros se modifican también de manera plenamente estandarizada, y los cambios introducidos incluyen cambios en el número y volumen de los intercambios, variaciones en la duración de la sesión nocturna (DPA), cambios en la concentración de glucosa de las bolsas de dializado y uso de soluciones con icodextrina para los intercambios largos.

2.3. Valoración del funcionalismo peritoneal

Para estudiar el funcionalismo peritoneal nos valemos de la llamada prueba de equilibrio peritoneal (PEP), que se realiza al iniciar el tratamiento con DP (segundo mes) y, posteriormente con cadencia anual, y siempre que se sospechen cambios en el transporte peritoneal.

La PEP se realiza según un protocolo plenamente estandarizado: tras un cambio nocturno previo con glucosa al 2,27%, se realiza el cambio de la prueba con solución de glucosa al 2,27% o al 3,86%. Se obtienen muestras de líquido peritoneal para las determinaciones analíticas, al finalizar la infusión y a los 60, 90, 120 y 240 minutos. Las muestras de sangre se toman tras 120 minutos del inicio de la prueba. Tras completarse 4 horas de permanencia, se procede al drenado completo de la cavidad peritoneal, midiéndose la UF obtenida.

Según los resultados de esta prueba los pacientes son clasificados, como bajos/lentos, medios y altos/rápidos.

2.4. Sistemas de diálisis

En las cuatro unidades participantes se emplean dispositivos y sistemas de diálisis de las compañías Baxter Renal (Deerfield, Illinois) o Fresenius Medical Care (Heidelberg, RFA).

La mayoría de los pacientes estudiados han utilizado soluciones convencionales, tamponadas con lactato y portadoras de PDG. En la segunda parte del periodo de seguimiento, el uso de nuevas soluciones bajas en PDG ha ido creciendo, para ser utilizadas de manera casi exclusiva hacia el final del estudio.

2.5. Prevención y tratamiento de infecciones

La prevención de las infecciones relacionadas con la técnica de DP sigue criterios universales, como el empleo de mascarilla buco-nasal junto con el lavado adecuado de las manos y colocación de guantes, previamente a la manipulación del catéter peritoneal. Además se emplean sistemas de doble bolsa, que han demostrado una gran eficacia para la reducción en la incidencia de peritonitis. Tanto los pacientes en DPCA como en DPA utilizan sistemas de conexión de rosca (“luer lock”).

El tratamiento de peritonitis e infecciones de catéter muestra diferencias entre los centros participantes, pero siempre dentro de estándares aceptados por las normas internacionales.

2.6. Manejo de la FRR

Todos los centros participantes disponen de similares procedimientos estandarizados orientados a la preservación de la FRR, un factor de reconocida influencia en los resultados generales de la DP. Las medidas principales incluyen la prevención de la nefrotoxicidad general, evitar oscilaciones volémicas bruscas (tanto por defecto como por exceso), y prevenir complicaciones cardiovasculares e infecciosas generales. Se utilizan de manera preferente los antagonistas del eje RAA para el control de la hipertensión arterial, y las soluciones basadas en icodextrina con preferencia a la glucosa hipertónica para intensificar la UF.

3. ESTRATEGIA DE ANÁLISIS Y MÉTODOS ESTADÍSTICOS

El procesamiento general de datos se realizó con los programas SPSS 19.0 y Stata v.10. La estrategia de análisis siguió los siguientes pasos:

- a) Exploración básica univariante de todas las variables y comparación entre los pacientes incidentes en DPCA y DPA. Las variables numéricas se presentan como media \pm desviación típica (DS) o media y rango, para aquéllas con distribución marcadamente anormal. Las variables categóricas se expresan como número de casos (%). Los análisis univariantes básicos se realizaron de acuerdo a las pruebas de la t de Student, ANOVA y U de Mann-Whitney (variables cuantitativas) y distribución χ^2 (variables categóricas).
- b) Comparación evolutiva de las variables con seguimiento, especialmente aquéllas relacionadas con las variables dependientes principales (declive de FRR y anuria) y las variables clínicas y de prescripción. Para esta fase se utilizaron los métodos univariantes mencionados anteriormente, así como pruebas de medidas repetidas (FRR y diuresis)
- c) Comparación univariante de la relación entre las dos variables dependientes principales (declive de FRR y riesgo de anuria), por un lado, y las covariables recogidas, por otro. Para este análisis se utilizaron el coeficiente de correlación de Spearman, la distribución χ^2 y ANOVA, éstas dos últimas tras categorizar las variables independientes, para facilitar su interpretación.
- d) Análisis univariante exploratorio de los factores asociados a transferencia de modalidad (esencialmente paso DPCA-DPA) durante el seguimiento
- e) Subanálisis destinados a establecer las principales variables predictoras de función renal residual al inicio de DP y selección de modalidad de DP al inicio del tratamiento. Los objetivos de estos análisis eran identificar qué factores podían representar una mayor fuente de sesgos y explorar la posibilidad de generar

escalas de ajuste (métodos de escalas de propensión y riesgos instrumentales) para acercar la comparabilidad hacia la aleatorización. Estos análisis, que se basaron en modelos de regresión lineal por pasos y regresión logística progresiva, revelaron como dato principal que la edad era la única variable que mostraba una relación independiente con la modalidad de DP. Por este motivo, la edad fue incluida en todos los modelos de análisis multivariante como variable de ajuste, renunciándose a la creación de escalas complejas.

- f) Análisis multivariante de los factores basales asociados a las variables dependientes principales. El declive del GFR no sigue una distribución normal por lo que no pudieron emplearse modelos de regresión lineal debido a una distribución marcadamente anormal de los residuos. Esta anomalía tampoco pudo corregirse mediante transformación logarítmica u otras habitualmente utilizadas en estos casos. En consecuencia, se aplicó el método de regresión logística para análisis multivariado en relación a variables predictivas basales. Éstas fueron manejadas de acuerdo a la estrategia de intención de tratar. Se emplearon como variables dependientes un ritmo de declive de la FRR por encima o por debajo de la mediana, y la probabilidad de pérdida completa de GFR durante el seguimiento. Los eventos cardiovasculares y las infecciones peritoneales durante el seguimiento se categorizaron de forma binaria, no dependientes de tiempo, durante esta fase. La mediana de declive de GFR fue estimada para el periodo de seguimiento de cada subgrupo de individuos, debido a la no linealidad de dicho declive (más acusado durante el primer año). Se llevó también a cabo una exploración general de interacciones, centrándose en las de primer grado y, especialmente, las relacionadas con la variable de estudio, practicándose análisis estratificados cuando fue apropiado.
- g) Análisis multivariante de los factores dependientes de tiempo asociados a las variables dependientes principales. Para esta fase se emplearon modelos lineales mixtos, que tienen en cuenta el factor tiempo en aquellas variables que varían en

relación al mismo. El efecto paciente se ajustó de forma aleatoria, mientras que el de las covariables se ajustó como un efecto fijo. La asociación entre las variables de estudio y el GFR se evaluó empleando coeficientes beta, con intervalos de confianza del 95%, en la parte de efectos fijos de los modelos. Todas las variables predictivas del estudio fueron escrutadas siguiendo esta estrategia. Sin embargo, las asociaciones con alto riesgo de sesgo de indicación, que sí fueron analizadas exploratoriamente, no se tuvieron en cuenta para las conclusiones del estudio. Esta cuestión es muy relevante, ya que afecta, potencialmente, a todas las variables relacionadas con la prescripción de diálisis, ya que el declive de la FRR conlleva, necesariamente, aumentos en la prescripción (volumen infundido, número de cambios, concentración de glucosa o uso de icodextrina, entre otros). Notablemente, la transferencia de DPCA a DPA puede estar indicada, parcial o enteramente, como consecuencia de un declive en la FRR. Estos sesgos previsibles fueron confirmados mediante el análisis de las características de los pacientes que empezaron en la modalidad manual y cambiaron posteriormente a la automática. Los pacientes transferidos a DPA presentaron un GFR basal similar (7.3 ± 3.8 vs 7.6 ± 3.4 mL/minuto, $p=0.51$), pero experimentaron un declive más acusado del mismo durante los seis primeros meses de seguimiento (0.18 ± 0.39 vs 0.05 ± 0.50 , $p=0.027$) y presentaron niveles más bajos de GFR al final de este periodo que los pacientes que continuaron en DPCA. Por tanto, las variables de prescripción, incluyendo la modalidad de DP, sólo se pudieron analizar de manera fiable mediante intención de tratar, pero no en formato dependiente de tiempo.

- h) Análisis del significado pronóstico de la función renal residual basal y evolutiva, así como de la modalidad de DP, sobre el riesgo de mortalidad, fallo de la técnica e infección peritoneal. El análisis univariante básico se realizó mediante gráficos de Kaplan-Meier (prueba log rank), categorizando el GFR según mediana y el ritmo de declive de GFR (ajustado para seguimiento) según terciles. El análisis multivariante se analizó mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox (con análisis de

interacciones entre filtrado glomerular y modalidad de DP) para el análisis de variables basales, y mediante modelos de Cox dependientes de tiempo para explorar el efecto de los factores con variabilidad temporal (GFR, modalidad de DP y eventos durante el seguimiento).

Para los análisis de supervivencia, los pacientes fueron censurados en caso de trasplante renal, abandono de diálisis por recuperación de función renal, pérdida para seguimiento, cambio de modalidad de diálisis (mortalidad y peritonitis) y fallecimiento (fallo de la técnica y peritonitis).

IV. RESULTADOS

1. RESULTADOS GENERALES

1.1 Condiciones basales

Para el estudio se escrutaron 602 pacientes, pero 109 fueron excluidos del análisis final, esencialmente por no disponer de datos fiables de FRR basalmente y a los seis meses (n=62), o incumplimiento de los criterios de FRR basal (n=40). Siete pacientes fueron excluidos por otras razones (edad al inicio de DP o fecha de inicio de diálisis fuera de rango, condición real de paciente prevalente).

La población finalmente incluida en el estudio fue de 493 pacientes, de los cuales 419 presentaron al menos un año de seguimiento, y 287 completaron el período máximo de seguimiento preestipulado de 24 meses. El seguimiento total de los pacientes fue de $29,9 \pm 19,8$ meses, sin diferencias ente los pacientes iniciados en DPCA (media 30,1 meses) y DPA (29,2 meses) ($p=0,82$). Las principales características basales, demográficas y clínicas, de la población estudiada se presentan en la Tabla 1.

Trescientos siete pacientes fueron tratados en el HU de A Coruña, ochenta y seis en el HU de Cádiz, setenta en el HU de Lleida y treinta en el HU de Asturias

Si comparamos las características de las poblaciones tratadas con diferentes modalidades de tratamiento renal sustitutivo (Tabla 1) observamos que los pacientes tratados con DPA eran más jóvenes que los que recibieron tratamiento con la modalidad manual y, en general, presentaban menores niveles de comorbilidad. También presentaban tasas leve, pero significativamente más rápidas de transporte peritoneal, y procedían con más frecuencia de un trasplante renal fallido. Por el contrario, presentaban valores más altos de tensión arterial diastólica y colesterol. Las demás covariables principales no mostraron grandes diferencias entre grupos, siendo destacable la similitud en niveles de FRR basal en ambos grupos.

Se realizaron subanálisis basales para establecer los perfiles demográficos asociados

a:

a) **Función renal al inicio de DP.** El modelo de regresión lineal mostró como variables asociadas independientemente al GFR de inicio: edad (B -0,023 por año, IC 95% -0,043/-0,003, $p=0,025$), sexo femenino (B -1,26, IC 95% -1,86/-0,66, $p=0,031$), procedencia no primaria (B -1,82, IC 95% -2,85/-0,78), índice de masa corporal (B 0,055, IC 95% -0,004/0,115, $p=0,06$), albúmina plasmática (B 0,16 por g/L, IC 95% 0,10-0,22, $p<0,001$), y colesterol plasmático (B -0,011 por mg/dL, IC 95% -0,017/-0,005, $p<0,001$).

b) **Probabilidad de selección de DPA.** El modelo de regresión logística binaria identificó a la edad al inicio de DP (probabilidad de selección de DPA 0,94 por año de edad, IC 95% 0,93-0,96, $p<0,0005$) como único predictor independiente de esta variable.

Tabla 1

Población del estudio. Características demográficas y clínicas basales

	Todos	DPCA	DPA	P
N	493	368	125	
Edad (años)	58.1±15.8	61.3±14.2	48.4±16.6	0.0005
Sexo (varones/mujeres)(%)	63.7/36.3	64.0/36.0	62.9/37.1	0.83
Enfermedad de base (%)				0.20
Glomerular	74.0 (15.0)	48.0 (13.0)	26.0 (21.0)	
Túbulointersticial	51.0 (10.3)	40.0 (10.8)	11.0 (8.9)	
Vascular	52.0 (10.5)	40.0 (10.8)	12.0 (9.7)	
Quística	31.0 (6.3)	21.0 (5.7)	10.0 (8.1)	
Sistémica	6.0 (1.2)	3.0 (0.8)	3.0 (2.4)	
Nefropatía diabética	144.0 (29.2)	113.0 (30.6)	31.0 (25.0)	
Otras/No filiada	135.0 (27.4)	104.0 (28.2)	31.0 (25.0)	
Diabetes mellitus (%)	189.0 (38.3)	145.0 (39.3)	44.0 (35.5)	0.52
Peso (Kg)	72.0 ± 14.6	72.1 ± 14.0	71.6±16.1	0.71
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	26.8 ± 4.8	27.0 ± 4.8	26.1±4.8	0.08
Procedencia (%)				0.003
Incidentes primarios	454 (92.1)	343 (93.0)	111 (89.5)	
Hemodiálisis	22 (4.5)	19 (5.1)	3 (2.4)	
Trasplante renal	17 (3.4)	7 (1.9)	10 (8.1)	
Índice de comorbilidad de Charlson	4.5 ± 2.2	4.8 ± 2.3	3.8 ± 1.8	0.0005
Tensión arterial sistólica (mm Hg)	136.0 ± 20	136.0 ± 19	135.0 ± 18	0.53
Tensión arterial diastólica (mm Hg)	77.0 ± 12	76.0 ± 11	80.0 ± 12	0.0005
Tensión arterial media (mm Hg)	99.0 ± 12	96.0 ± 12	99.0 ±12	0.046
Hemoglobina (g/dL)	11,3 ± 1.6	11.3 ± 1.5	11.3 ± 1.7	0.88
Albúmina (g/L)	36.5 ± 5.3	36.5 ± 5.3	36.7 ± 5.4	0.66
Colesterol (mg/dL)	174.4 ± 50.3	169.8 ± 43.6	188.2 ± 64.7	0.002
Proteína C reactiva (mg/dL)	0.50 (0.0/17.8)	0.59 (0.0/17.8)	0.40 (0.01/6.40)	0.002
FRR estimada (mL/minuto)	7.5 ± 3.3	7.5 ± 3.4	7.4 ± 3.2	0.50
Diuresis (mL/24 horas)	1437 ± 665	1418 ± 654	1495 ± 696	0.26
Proteinuria (mg/24 horas)	1733.0 ± 2379.0	1695.0 ± 2557.0	1947.0 ± 1795.0	0.54
D/P de creatinina a 240' (PEP basal)	0.66 ± 0.13	0.66 ± 0.12	0.68 ± 0.15	0.027

Variables numéricas expresadas como media +/- DE, excepto Proteína C reactiva (mediana con amplitud). Variables categóricas expresadas como número de casos (%). FRR: Función renal residual. PEP: Prueba de equilibrio peritoneal

Al comparar los pacientes según centro hospitalario de procedencia, observamos que mostraron ritmos similares de declive de filtrado glomerular (GFR) ($p=0.56$ ANOVA), a pesar de que en uno de los centros (HU Cádiz) se inició el tratamiento con DP con niveles de GFR ligeramente inferiores a los otros tres ($6,8 \pm 3,6$ mL/min, $p=0.026$ ANOVA). Por lo demás, se observó la esperable heterogeneidad en algunas prácticas basales entre hospitales. Así, el HU de A Coruña se diferenció por usar cargas más bajas de glucosa intraperitoneal, y resultó ser el que hizo menor uso de antagonistas del eje RAA (33,8%) y mayor uso de diuréticos de asa (57,5%). El HU de Cádiz utilizó de salida los volúmenes de infusión más altos. El HU de Lleida utilizó icodextrina para cambio largo en el 98,1% de los pacientes de inicio, mientras que el HU de Asturias lo hizo en apenas el 16,8% de los pacientes. En cuanto a las características demográficas y clínicas de los pacientes, destacaron la mayor proporción de mujeres (53,0%) en el HU de Asturias, los niveles de IMC más bajos en el HU de Cádiz y los valores de hemoglobina más elevados en los pacientes procedentes del HU de Lleida. El análisis de prácticas comparadas en DPCA y DPA no arrojó diferencias de interés.

1.2 Parámetros evolutivos

La Tabla 2 refleja las variaciones de las condiciones de prescripción, así como de algunas variables clínicas relevantes, a lo largo del tiempo. El comportamiento evolutivo de las variables presentadas es compatible, de manera homogénea, con un aumento progresivo en la prescripción, resultado en su mayor parte, de la tendencia natural al declive de la FRR. Ochenta y un pacientes que iniciaron tratamiento con DPCA fueron posteriormente transferidos a DPA (66 durante el primer año de seguimiento y 15 durante el segundo). Apenas seis pacientes fueron transferidos de DPA a DPCA durante el seguimiento, por lo que los análisis de cambio de modalidad se centraron en la transferencia de DPCA a DPA. La Tabla 3 muestra las

características de los pacientes que iniciaron tratamiento con DPCA, según fueran o no posteriormente transferidos a DPA.

Las Figuras 1 y 2 muestran, respectivamente, la evolución de la función renal y la diuresis durante el seguimiento, de acuerdo a la modalidad basal de DP. El ritmo de declive de la FRR fue relativamente lineal en el tiempo, aunque ligeramente más rápido en los 6 primeros meses, para luego disminuir a medida que se reducía la FRR.

Tabla 2

Población del estudio. Parámetros evolutivos

N	Basal 493	6 meses 493	12 meses 419	24 meses 287
Modalidad de DP (fracción de pacientes en DPA)(%)	125 (25.2)	161 (34.3)	161 (38.4)	120 (42.0)
Número de cambios (24 horas)	3.5 ± 3.0	3.7 ± 3.0	3.8 ± 4.0	4.1 ± 4.0
Volumen total infundido (L/24 h)	6.9 ± 2.1	7.4 ± 2.4	7.8 ± 2.7	8.5 ± 3.0
Carga peritoneal de glucosa (g/24 h)	90.0 ± 39	97.0 ± 48	102.0 ± 53	114.0 ± 61
Icodextrina (%)	287 (58.6)	308 (65.7)	283 (67.9)	197 (69.9)
Tipo de solución (fracción pobre en PDG)(%)	187 (38.2)	177 (37.6)	155 (37.0)	113 (39.9)
Número de hipotensores	1.7 ± 1.1	1.7 ± 1.2	1.7 ± 1.2	1.6 ± 1.2
Antagonistas eje RAA (%)	222.0 (45.3)	212.0 (44.9)	189.0 (46.0)	125.0 (44.0)
Dosis de furosemida (mg/24 h)	37.1 ± 44.6	62.7 ± 60.8	72.0 ± 66.6	70.4 ± 68.9
TA sistólica (mm Hg)	136.0 ± 19.0	134.0 ± 19.0	133.0 ± 18.0	132.0 ± 18.0
TA diastólica (mm Hg)	77.0 ± 12.0	76.0 ± 11.0	75.0 ± 11.0	74.0 ± 10.0
D/P creatinina 240' (PEP)	0.66 ± 0.13	-	0.67 ± 0.12	0.66 ± 0.13
Ultrafiltración (mL/24 h)	888.0 ± 778.0	982.0 ± 655.0	1040.0±626.0	1118.0±632.0
Proteinuria (g/24 h)	1.7 ± 2.4	-	1.0 ± 1.3	0.8 ± 1.1

Las variables numéricas expresan medias (DE). Las variables categóricas expresan número de casos (%). PDG: Productos de degradación de la glucosa. RAA: Renina-angiotensina-aldosterona. D/P: Cociente dializado/Plasma. En negrita, diferencias significativas respecto a basal (pruebas de medidas repetidas)

Tabla 3**Características de los pacientes que iniciaron DPCA según cambio posterior a DPA**

	Cambió a DPA (n=81)	No cambió a DPA (n=298)	P
Edad (años)	53,6 ± 14,9	63,5 ± 13,2	0,001
Filtrado glomerular (mL/m)			
Basal	7,3 ± 3,8	7,6 ± 3,4	0,51
6 meses	6,2 ± 3,0	7,4 ± 3,8	0,013
Ritmo de declive de GFR (mL/m/mes)	0,19 ± 0,22	0,11 ± 0,25	0,013
Índice de Charlson	4,1 ± 2,0	4,6 ± 2,3	0,044
Tensión arterial diastólica basal (mm Hg)	78,0 ± 10,4	75,5 ± 11,7	0,06
Evento CV seguimiento	11,3	20,6	0,058
Nº de cambios basales	3,4 ± 0,5	3,2 ± 0,5	0,003
Volumen total infundido basal (mL/24 h)	6472.0 ± 1566.0	6137.0±1343.0	0,056
Seguimiento total (meses)	36,0 ± 22,3	28,5 ± 19,2	0,003

GFR: Filtrado glomerular. CV: Cardiovascular. Solo se presentan variables con diferencias significativas o tendencia. Todas las demás variables escrutadas no significativas.

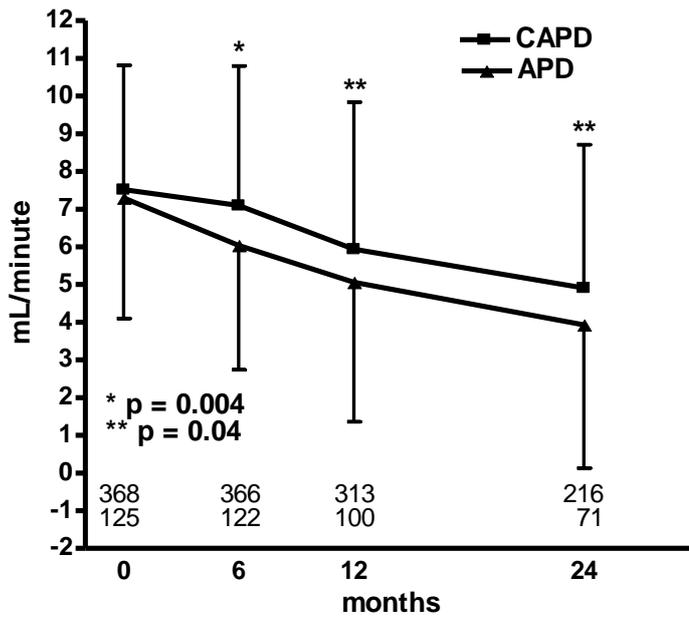


Figura 1. Declive de función renal residual (aclaramiento medio) en función de la modalidad de DP basal. Valores indicados en media y DE

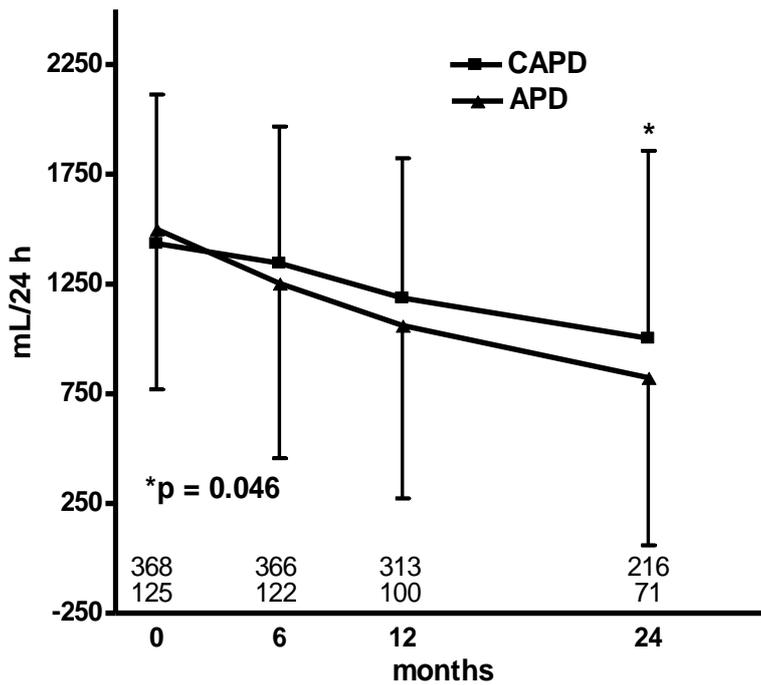


Figura 2. Evolución de la diuresis con respecto a la modalidad de DP basal. Valores indicados en media y DE

Otro aspecto analizado dentro del estudio fue el número de eventos, tanto cardiovasculares como infecciosos, padecidos por la población durante el seguimiento. Cabe destacar que ochenta y siete de ellos experimentaron al menos un evento cardiovascular (CV), demandando ingreso hospitalario, durante los 24 primeros meses de tratamiento con DP, diagnosticados 12.0 ± 6.6 meses tras el inicio de tratamiento. Los principales eventos CV incluyeron la insuficiencia cardiaca (26.2%), la revascularización o amputación de miembros (23.6%), los eventos coronarios (21%) y los accidentes cerebrovasculares (10%). Por otro lado, 188 pacientes (38.5%) experimentaron al menos un episodio de peritonitis durante los primeros 24 meses de seguimiento. La primera peritonitis fue diagnosticada $7,8 \pm 5,8$ meses tras el inicio de DP. No se observaron diferencias en la incidencia acumulada de eventos CV (18,5% DPCA vs 16,4% DPA, $p=0,60$, X^2) o peritonitis (39,5% DPCA vs 35,8% DPA, $p=0,49$, X^2) durante los primeros 24 meses de seguimiento, de acuerdo a la modalidad de DP.

2. ANÁLISIS UNIVARIANTE

2.1. Correlación entre variables basales y ritmo de declive de GFR

Las tablas 4.1, 4.2 y 4.3 muestran los resultados del análisis univariante sobre predictores basales del ritmo de declive de FRR, categorizados para una mejor comprensión clínica (comparaciones por ANOVA). Resultó muy consistente la asociación de mayor proteinuria, mayor severidad de hipertensión arterial y la procedencia no primaria, sobre todo de hemodiálisis, con un declive más rápido. También se constató la asociación, en gran parte predecible, con una mayor FRR de inicio y un ritmo de caída más rápido. Como único hallazgo contraconceptual, el análisis univariante detectó un ritmo de declive más lento en los pacientes con niveles más altos de proteína C reactiva, hallazgo que el análisis multivariante (ver después) reveló como producto de un fenómeno de confusión estadística. Respecto a la variable principal de estudio, la modalidad de DP no mostró diferencias entre pacientes iniciados en DPCA o DPA, en esta fase del análisis.

Tabla 4.1
Predictores del ritmo de declive de FRR. Univariante

VARIABLE	Declive GFR (mL/m/mes)	p
Centro		0,46
A	0,13 ± 0,25	
B	0,14 ± 0,13	
C	0,12 ± 0,21	
D	0,13 ± 0,24	
Edad (años)		0,34
<50	0,16 ± 0,24	
51-65	0,13 ± 0,23	
65-75	0,14 ± 0,24	
>75	0,09 ± 0,26	
Sexo		0,20
Varones	0,14 ± 0,25	
Mujeres	0,12 ± 0,22	
Enfermedad de base		0,022
Glomerular	0,18 ± 0,22	
Túbulointersticial	0,10 ± 0,20	
Vascular	0,09 ± 0,17	
Quística	0,20 ± 0,16	
Sistémica	0,30 ± 0,15	
Nefropatía diabética	0,16 ± 0,25	
Otras/No filiada	0,10 ± 0,27	
Diabetes mellitus		0,046
Sí	0,16 ± 0,25	
No	0,12 ± 0,23	
Índice de masa corporal		0,12
<21	0,06 ± 0,30	
21-26	0,14 ± 0,22	
26-30	0,13 ± 0,22	
>30	0,16 ± 0,27	
Procedencia		0,023
Incidentes primarios	0,13 ± 0,24	
Hemodiálisis	0,29 ± 0,16	
Trasplante renal	0,14 ± 0,24	

Comparaciones por pruebas t de Student y ANOVA.

Tabla 4.2

Predictores del ritmo de declive de GFR. Univariante

VARIABLE	Declive GFR (mL/m/mes)	P
Índice de comorbilidad de Charlson 2 3-6 >6	0,12 ± 0,25 0,14 ± 0,24 0,13 ± 0,24	0,81
Tensión arterial sistólica (mm Hg) <110 110-140 >140	0,08 ± 0,32 0,13 ± 0,24 0,16 ± 0,32	0,26
Tensión arterial diastólica (mm Hg) <65 65-90 >90	0,07 ± 0,31 0,14 ± 0,22 0,17 ± 0,21	0,056
Tensión arterial media (mm Hg) <90 90-100 >100	0,09 ± 0,24 0,13 ± 0,26 0,18 ± 0,20	0,010
Hemoglobina (g/dL) <10 10-12 >12	0,15 ± 0,29 0,13 ± 0,23 0,13 ± 0,22	0,80
Albúmina (g/L) <35 ≥35	0,13 ± 0,26 0,14 ± 0,23	0,55
Colesterol (mg/dL) <150 150-200 >200	0,12 ± 0,30 0,15 ± 0,20 0,13 ± 0,22	0,58
Proteína C reactiva (mg/dL) <0,3 0,3-1,0 >1,0	0,17 ± 0,24 0,13 ± 0,23 0,10 ± 0,24	0,035
Filtrado glomerular basal (mL/minuto) <7,0 ≥7,0	0,07 ± 0,19 0,19 ± 0,26	0,0005
Diuresis (mL/24 horas) <1500 ≥1500	0,10 ± 0,26 0,17 ± 0,21	0,003
Proteinuria (mg/24 horas) <300 300-1000 >1000	0,07 ± 0,21 0,11 ± 0,26 0,17 ± 0,23	0,003
D/P de creatinina a 240' (PEP basal) <0,50 0,50-0,80 >0,80	0,11 ± 0,24 0,13 ± 0,25 0,13 ± 0,24	0,64

Comparaciones por pruebas t de Student y ANOVA.

Tabla 4.3

Predictores del ritmo de declive de GFR. Univariante.

VARIABLE	Declive GFR (mL/m/mes)	P
Tipo de diálisis peritoneal DPCA DP automática	0,13 ± 0,24 0,15 ± 0,20	0,41
Nº de cambios por día ≤3 >3	0,12 ± 0,24 0,15 ± 0,24	0,25
Volumen de dializado infundido (mL/24 h) <6000 6000-10000 >10000	0,13 ± 0,24 0,14 ± 0,25 0,10 ± 0,13	0,73
Carga peritoneal de glucosa (g/24 horas) < 75 75-100 >100	0,15 ± 0,22 0,13 ± 0,29 0,14 ± 0,24	0,70
Icodextrina Sí No	0,14 ± 0,24 0,13 ± 0,24	0,60
Tipo de solución Convencional Baja en PDG	0,12 ± 0,25 0,16 ± 0,21	0,097
Ultrafiltración (mL/24 horas) <500 500-1000 >1000	0,10 ± 0,21 0,14 ± 0,25 0,16 ± 0,25	0,15
Kt/V total <2 2,0-2,7 >2,7	0,09 ± 0,24 0,11 ± 0,22 0,19 ± 0,25	0,008
Pérdidas proteicas peritoneales (mg/24 horas) < 4000 4000-7000 >7000	0,14 ± 0,24 0,11 ± 0,27 0,17 ± 0,19	0,18
Número de hipotensores 0 1-2 >2	0,10 ± 0,23 0,12 ± 0,24 0,19 ± 0,21	0,02
Antagonistas del eje RAA (%) Sí No	0,15 ± 0,20 0,12 ± 0,26	0,20
Dosis de furosemida (mg/24 horas) 0 Hasta 120 120 ó más	0,12 ± 0,23 0,14 ± 0,25 0,14 ± 0,19	0,69

Comparaciones por pruebas t de Student y ANOVA.

2.2 Correlación entre variables basales y riesgo de anuria durante el seguimiento

Sólo 7 pacientes (1,3%) se encontraban anúricos al final de los primeros seis meses de seguimiento. Al final del mismo (máximo 24 meses), 44 pacientes (8,9%) estaban anúricos. Las Tablas 5.1, 5.2 y 5.3 muestran los resultados del análisis univariante relacionando variables basales con el riesgo de presentar anuria durante el seguimiento. Los pacientes más jóvenes, las mujeres, los procedentes de hemodiálisis (Tabla 5.1), los que presentaban ya de salida un filtrado glomerular más bajo (Tabla 5.2) y los que, en general, iniciaban DP con prescripciones más agresivas (Tabla 5.3) mostraban mayor riesgo de anuria, en esta fase de análisis. De manera muy notable, el uso inicial de DP automática mostraba una fuerte asociación con el riesgo de desarrollar anuria con posterioridad (Tabla 5.3)

Tabla 5.1

Predictores basales de desarrollo de anuria durante los 24 meses iniciales de seguimiento. Univariante

	Anuria n=44	No anuria n=449	p
Centro (%)			0,47
A	8,8	91,2	
B	16,7	83,3	
C	8,1	91,9	
D	7,1	92,9	
Edad (años)	51,7 ± 22,1	60,6 ± 14,3	0,029
Sexo (Varones/Mujeres)(%)	43,2/56,8	65,7/34,3	0,003
Enfermedad de base			0,78
Glomerular	10,8	89,2	
Túbulointersticial	11,8	88,2	
Vascular	11,5	88,5	
Quística	6,5	93,5	
Sistémica	16,7	83,3	
Nefropatía diabética	6,3	93,8	
Otras/No filiada	8,9	91,1	
Diabetes mellitus (%)	39,0	31,8	0,45
Índice de masa corporal	26,4 ± 4,2	26,8 ± 4,9	0,76
Procedencia			0,0005
Incidentes primarios	7,3	92,7	
Hemodiálisis	86,4	13,6	
Trasplante renal	47,1	52,9	

Comparaciones por pruebas de t de Student y X^2

Tabla 5.2

Predictores basales de desarrollo de anuria durante los 24 meses iniciales de seguimiento. Univariante

	Anuria n=44	No anuria n=449	p
Índice de comorbilidad de Charlson	3,95 ± 1,89	4,34 ± 2,20	0,34
Tensión arterial sistólica (mm Hg)	135,7 ± 19,9	136,1 ± 18,9	0,90
Tensión arterial diastólica (mm Hg)	79,1 ± 14,0	77,0 ± 11,4	0,25
Tensión arterial media (mm Hg)	98,0 ± 13,6	96,7 ± 11,6	0,49
Hemoglobina (g/dL)	11,1 ± 1,9	11,3 ± 1,5	0,51
Albúmina (g/L)	35,7 ± 6,8	36,6 ± 5,2	0,29
Colesterol (mg/dL)	195,7 ± 72,1	172,4 ± 47,4	0,046
Proteína C reactiva (mg/dL)	0,60 (0,10, 10,3)	0,48 (0,0, 17,8)	0,73
Filtrado glomerular basal (mL/minuto)	5,5 ± 3,3	7,7 ± 3,3	0,0005
Diuresis (mL/24 horas)	1006 ± 553	1479 ± 661	0,0005
Proteinuria (mg/24 horas)	1,75 ± 1,98	1,73 ± 2,41	0,97
D/P de creatinina a 240' (PEP basal)	0,68 ± 0,13	0,66 ± 0,13	0,46

Comparaciones por pruebas de t de Student, Mann Whitney y X^2

Tabla 5.3

Predictores basales de desarrollo de anuria durante los 24 meses iniciales de seguimiento. Univariante

	Anuria n=44	No anuria n=449	p
Tipo de diálisis peritoneal (% DPA)	50,0	22,7	0,0005
Nº de cambios por día	4,1 ± 0,9	3,5 ± 0,8	0,0005
Volumen de dializado infundido (mL/24 h)	7798.0 ± 2578.0	6821.0±1982.0	0,0005
Carga peritoneal de glucosa (g/24 horas)	111,8 ± 47,6	87,5 ± 36,8	0,002
Icodextrina (%)	59,1	58,5	0,94
Tipo de solución (% baja en PDG)	39,5	38,0	0,85
Ultrafiltración (mL/24 horas)	891.0 ± 650.0	888.0 ± 791.0	0,98
Kt/V total	2,52 ± 0,62	2,61 ± 0,66	0,41
Pérdidas proteicas peritoneales (mg/24 horas)	5312.0 ± 3116.0	5708.0 ± 3354.0	0,52
Número de hipotensores	1,82 ± 1,15	1,66 ± 1,10	0,36
Antagonistas del eje RAA (%)	40,9	45,7	0,54
Dosis de furosemida (mg/24 horas)	35,8 ± 41,1	37,4 ± 45,0	0,82

Comparaciones por pruebas de t de Student y X²

3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

3.1 Asociación entre variables basales y ritmo de declive de FRR

Los resultados principales del análisis multivariante de predictores de declive de la FRR se presentan en la Tabla 6.1. El filtrado glomerular basal, la edad y la proteinuria basal se revelaron como predictores muy potentes de un declive rápido de GFR. Por el contrario, la modalidad basal de DP en su conjunto no mostraba asociación aparente con la variable dependiente. Sin embargo, el análisis de términos de interacción de primer orden reveló interacciones significativas entre GFR basal, por un lado, y tensión arterial media ($p=0,008$) y modalidad basal de DP ($p=0,001$), por otro. El análisis estratificado de la primera interacción mostró que el efecto negativo de un mal control tensional es más aparente en pacientes que inician DP con filtrados más elevados. El análisis de la segunda interacción reveló que son los pacientes con bajo filtrado glomerular de inicio los que sufren consecuencias negativas de hacerlo con DPA (Tabla 6.1).

Las tablas 6.2, 6.3 y 6.4 reflejan el efecto ajustado de las demás variables sobre el ritmo de declive de la FRR (No Significativas).

Tabla 6.1

Predictores basales de ritmo de declive de GFR. Análisis de regresión logística

	OR	95% CI	P
GFR basal (x mL/m)	1.29	1.19-1.38	0.0005
Edad (x año)	0.98	0.97-0.99	0.005
Procedencia no primaria	2.68	1.29-6.13	0.019
Proteinuria basal (x gramo/24 h)	1.25	1.10-1.43	0.001
TA media basal (x mm Hg)			
Todos	1.02	1.01-1.04	0.054
GFR basal >7.5 mL/m	1,04	1,02-1,08	0,040
GFR basal ≤7.5 mL/m	0,99	0,97-1,02	0,72
Nº de hipotensores basales	1.21	1.01-1.48	0.048
Evento CV durante el seguimiento	2.27	1.29-4.02	0.005
Icodextrina basal	0.67	0.44-1.02	0.062
DPA como modalidad basal			
Todos	1,06	0.65-1.71	0.83
GFR basal >7.5 mL/m	0.64	0.34-1.20	0.16
GFR basal ≤7.5 mL/m	2.26	1.09-4.82	0.023

Regresión logística por pasos. Mejor ecuación. Variable dependiente: Declive de función renal residual (ajustado para tiempo de seguimiento) por encima de mediana.

Resto de variables NS.

-2 log verosimilitud 523,6. X^2 104,4, $p < 0,0005$.

Tabla 6.2

Impacto ajustado de marcadores de ritmo de declive de FRR. Variables no significativas

	OR	IC 95%	p
Centro (Ref. H. A Coruña)			
B	0,79	0,47-1,78	0,25
C	0,81	0,50-1,96	0,80
D	1,01	0,58-2,04	0,97
Sexo (Ref. varones)	1,21	0,761,91	0,42
Enf. de base (Ref. Glomerular)			
Túbulointersticial	0,85	0,47-1,86	0,70
Vascular	0,57	0,23-1,40	0,22
Quística	2,88	0,96-8,18	0,06
Sistémica	3,60	0,27- 17,79	0,33
Nefropatía diabética	0,64	0,31-1,31	0,22
Otras/No filiada	0,57	0,28-1,17	0,13
Diabetes mellitus (Ref. No)	0,89	0,56-1,42	0,61
Índice de masa corporal (x Kg/m ²)	1,02	0,97-1,06	0,51

Regresión logística. Variable dependiente: Declive de función renal residual (ajustado para tiempo de seguimiento) por encima de mediana. Los datos de cada variable reflejan efecto ajustado para mejor modelo

Tabla 6.3**Impacto ajustado de marcadores de ritmo de declive de FRR. Variables no significativas**

	OR	IC 95%	p
Índice de comorbilidad de Charlson	0,96	0,86-1,07	0,46
Tensión arterial sistólica (x mm Hg)	1,01	0,99-1,04	0,09
Tensión arterial diastólica (x mm Hg)	1,03	0,99-1,07	0,08
Hemoglobina (x g/dL)	1,00	0,87-1,14	0,97
Albúmina (x g/L)	1,00	0,95-1,05	0,94
Colesterol (x mg/dL)	1,00	1,00-1,00	0,79
Proteína C reactiva (Ref <0,3 mg/dL)			
0,3-1,0	0,70	0,42-1,17	0,44
>1,0	0,63	0,36-1,08	0,16
D/P de creatinina a 240' (x punto)	0,41	0,46-1,48	0,16

Regresión logística. Variable dependiente: Declive de función renal residual (ajustado para tiempo de seguimiento) por encima de mediana. Los datos de cada variable reflejan efecto ajustado para mejor modelo

Tabla 6.4**Impacto ajustado de marcadores de ritmo de declive de FRR. Variables no significativas**

	OR	IC 95%	p
Nº de cambios por día	1,15	0,86-1,53	0,36
Volumen de dializado infundido (x mL)	1,00	1,00-1,00	0,59
Carga peritoneal de glucosa (x g)	1,00	0,99-1,01	0,96
Tipo de solución (Ref. baja en PDG)	1,37	0,87-2,16	0,18
Ultrafiltración (x mL/24 horas)	1,00	1,00-1,03	0,09
Kt/V total	1,11	0,76-1,63	0,57
Pérdidas proteicas peritoneales (x mg)	1,00	1,00-1,01	0,45
Antagonistas del eje RAA (Ref. No)	1,09	0,72-1,65	0,68
Dosis de furosemida (x mg)	1,00	1,00-1,00	0,62

Regresión logística. Variable dependiente: Declive de función renal residual (ajustado para tiempo de seguimiento) por encima de mediana. Los datos de cada variable reflejan efecto ajustado para mejor modelo

3.2 Asociación entre variables basales y riesgo de anuria

Los resultados principales del análisis multivariante de predictores de anuria durante los primeros 24 meses de seguimiento se presentan en la Tabla 7.1. El filtrado glomerular basal, la procedencia no primaria de DP y, particularmente, el inicio con DPA fueron marcadores muy potentes de riesgo de pérdida total de FRR. Es de destacar que, a diferencia del caso del ritmo de declive de la FRR, el riesgo de anuria mantuvo relación inversa con el GFR basal, es decir que los pacientes con menor FRR al inicio de DP eran los que tenían mayor riesgo de evolucionar hacia anuria durante el seguimiento. Por otro lado, la edad no fue predictor de anuria, pero se mantuvo en la mejor ecuación al ser determinante esencial en la selección de modalidad de DP (ver M y M). También se incluyó el desarrollo de peritonitis (como variable no dependiente de tiempo) a pesar de no alcanzar la significación estadística, por la importancia de esta variable y para poner en perspectiva los resultados del análisis dependiente de tiempo (ver después).

Tabla 7.1

Relación entre las variables basales y el riesgo de anuria durante el seguimiento.

Análisis multivariante

	OR	95% CI	p
GFR basal (x mL/m)	0.80	0.70-0.89	0.0005
Edad (x año)	0.99	0.97-1.00	0.19
Procedencia no primaria	3.05	1.30-7.20	0.011
Evento CV durante el seguimiento	2.42	1.10-5.37	0.029
Peritonitis durante el seguimiento	2,12	0,89-5,03	0,090
DPA como modalidad basal			
Todos	3.22	1.55-6.69	0.002
GFR basal >7.5 mL/m	1.28	0.32-5.11	0.72
GFR basal ≤7.5 mL/m	4.28	1.90-10.28	0.001

Regresión logística. Mejor ecuación. Variable dependiente: Desarrollo de anuria durante el seguimiento (hasta 24 meses).

-2 log verosimilitud 236,1. X^2 49,5, $p < 0,0005$.

3.3 Análisis multivariante dependiente de tiempo

La Tabla 8.1 muestra los resultados principales del análisis de modelos mixtos orientado a investigar el efecto dependiente de tiempo de diferentes variables sobre la evolución de la FRR. Solo se incluyen en el modelo final las variables evolutivas con significado clínico y que, además, no presentaban riesgo significativo de sesgo por indicación (variación relacionada con el propio declive de la FRR). Como hallazgos principales, padecer un evento CV o una infección peritoneal (teniendo en cuenta su momento de aparición) durante la fase de seguimiento asoció un riesgo significativo de declive acelerado de FRR. Por el contrario, el uso basal o posterior de soluciones de DP más biocompatibles se asoció con mejor preservación de FRR. En cambio, ni el control tensional ni el tratamiento con antagonistas del eje RAA mostró correlación con la variable dependiente.

En la Tabla 8.2 se muestra, como referencia, la asociación entre parámetros evolutivos de prescripción de DP (incluyendo cambios en la modalidad de DP) y la evolución de la FRR. Todos los parámetros mostraron asociación significativa o tendencia. Este análisis no fue considerado para las conclusiones finales, por el evidente sesgo por indicación (a medida que la FRR declina es necesaria una prescripción más agresiva, incluyendo, en ocasiones, la transferencia de DPCA a DPA).

Tabla 8.1

Análisis de modelos mixtos para investigar el efecto de variables dependientes de tiempo en el ritmo de declive de GFR

VARIABLE	Coefficiente	EE	P	IC 95%
Tiempo 6 meses	-0,536	0,134	<0,001	-0,798/-0,274
Tiempo 12 meses	-1,637	0,143	<0,001	-1,917/-1,357
Tiempo 24 meses	-2,649	0,164	<0,001	-2,971/-2,327
Evento cardiovascular	-0,812	0,388	0,036	-1,573/-0,052
Evento peritonitis	-1,039	0,307	0,001	-1,641/-0,438
Antagonistas eje RAA (ref. No)	0,004	0,202	0,984	-0,393/0,401
Tensión arterial media	0,006	0,004	0,167	-0,002/0,014
Soluciones bajas en PDG	1,177	0,398	0,003	0,397/1,957
Constante	7,298	0,667	<0,001	5,990/8,606

Parámetros efectos aleatorios	Estimador	EE	P	IC 95%
			<0,001	
Var(_cons)	8,783	0,664		7,574/10,185
Var(Residual)	3,944	0,168		3,628/4,288

Mejor modelo, con variables no directamente afectadas por sesgo por indicación. Variable dependiente: GFR (Filtrado Glomerular). Un coeficiente negativo indica efecto perjudicial, y uno positivo un efecto beneficioso, sobre el curso evolutivo de la variable dependiente. Criterio de Información Akaike (CIA) 7686,126; Criterio de Información Bayesiano (CIB) 7766,613

Tabla 8.2

Análisis de modelos mixtos para investigar el efecto de variables dependientes de tiempo en el ritmo de declive de GFR

VARIABLE	Coefficiente	EE	P	IC 95%
Tiempo 6 meses	-0,450	0,128	<0,001	-0,702/-0,198
Tiempo 12 meses	-1,409	0,137	<0,001	-1,679/-1,139
Tiempo 24 meses	-2,043	0,163	<0,001	-2,365/-1,722
Carga peritoneal de glucosa	-0,005	0,003	0,06	-0,011/-0,001
Ultrafiltración	-0,001	0,001	0,014	-0,001/-0,001
Volumen total infundido	-0,001	0,001	<0,001	-0,001/-0,001
Número de cambios diarios	-0,559	0,210	0,008	-0,972/-0,146
Modalidad de DP (Ref. DPA)	1,301	0,279	<0,001	0,753/1,849
Constante	12,172	0,449	<0,001	11,292/13,052

Parámetros efectos aleatorios	Estimador	EE	P	IC 95%
			<0,001	
Var(_cons)	7,499	0,573		6,457/8,710
Var(Residual)	3,688	0,159		3,395/4,007

Modelo con variables verosímilmente afectadas por sesgo por indicación. Variable dependiente: GFR (Filtrado Glomerular). Un coeficiente negativo indica efecto perjudicial, y uno positivo un efecto beneficioso, sobre el curso evolutivo de la variable dependiente. Criterio de Información Akaike (CIA) 7795,501; Criterio de Información Bayesiano (CIB) 7871,024

4. EFECTO DE FUNCION RENAL RESIDUAL SOBRE VARIABLES EVOLUTIVAS CLINICAS PRINCIPALES

4.1 Análisis univariante y multivariante sobre variables basales

4.1.1 Supervivencia de los pacientes

En la Figura 3a se muestra el efecto del GFR basal, en la Figura 3b el efecto del ritmo de declive de GFR durante los primeros 24 meses de seguimiento y, en la Figura 3c, la relación entre modalidad basal de DP y supervivencia de los pacientes.

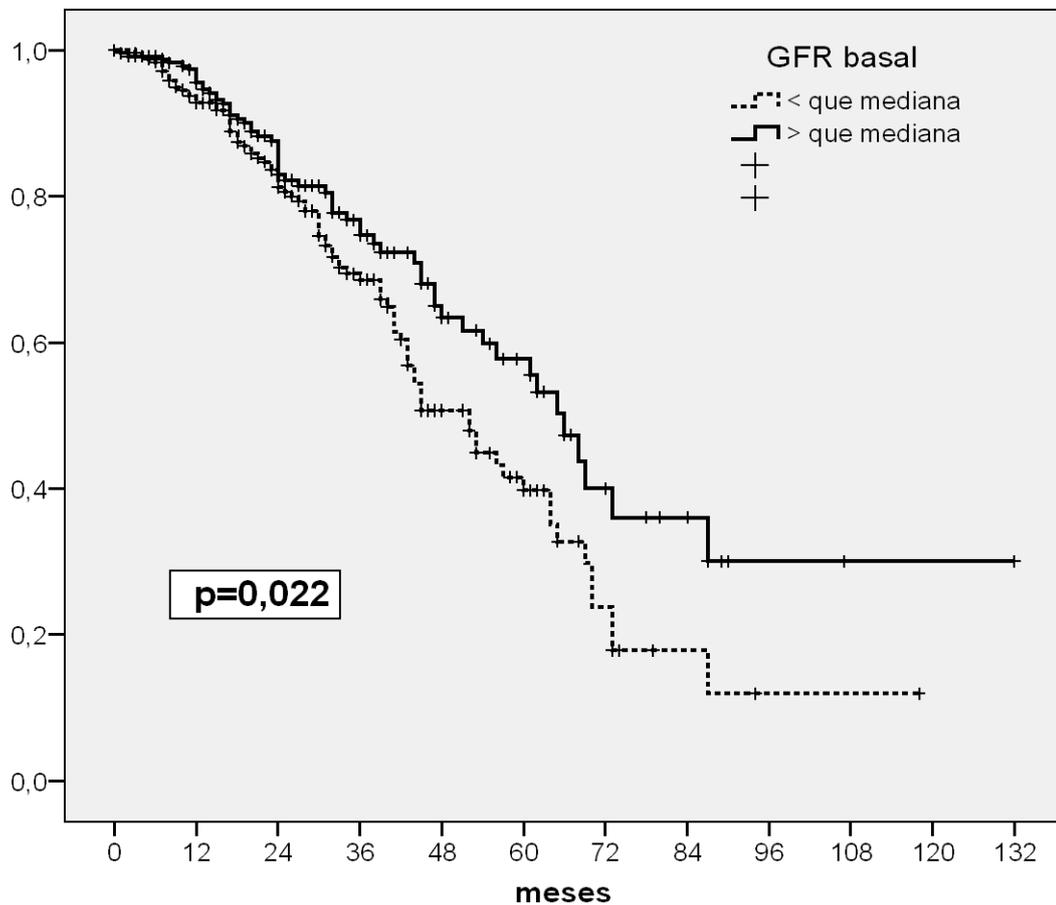


Figura 3a. Relación entre filtrado glomerular (GFR) basal y supervivencia de los pacientes. (Kaplan Meier, log rank)

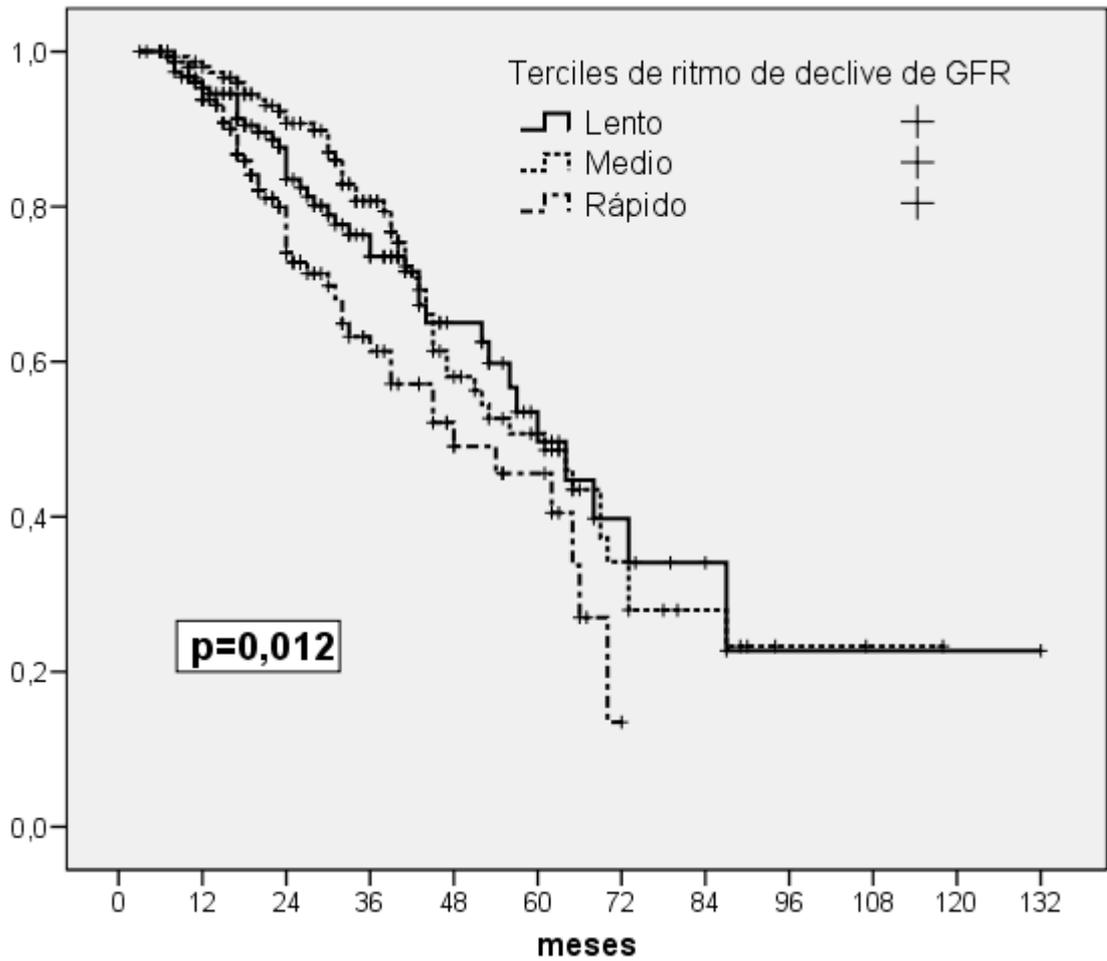


Figura 3b. Relación entre ritmo de declive de filtrado glomerular (GFR) (por terciles) durante los primeros 24 meses y supervivencia de los pacientes (Kaplan Meier, log rank)

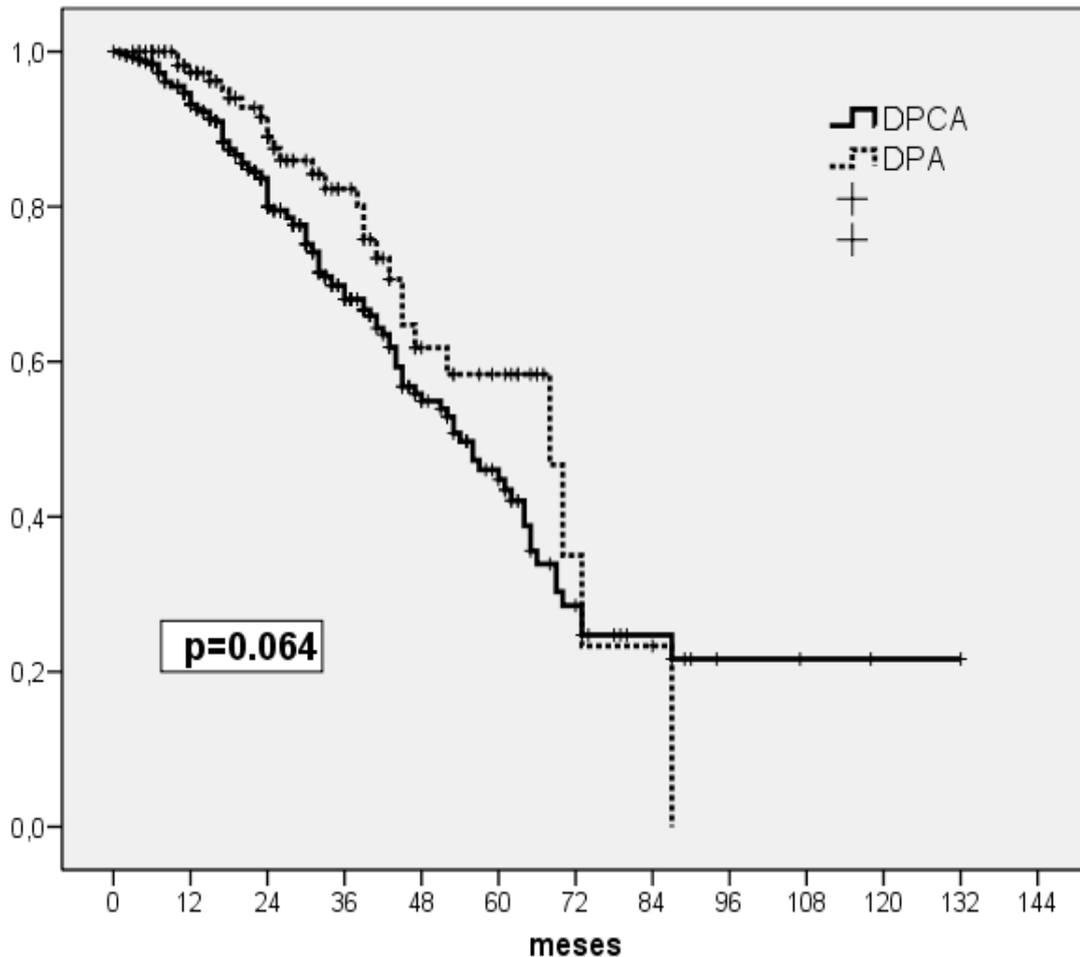


Figura 3c. Relación entre modalidad basal de DP y supervivencia de los pacientes (Kaplan Meier, log rank)

Los resultados del análisis multivariante se presentan en la Tabla 9.1. La mayor parte de las covariables pronósticas identificadas eran previsibles. De manera destacada, el filtrado glomerular basal y el ritmo de declive ulterior mostraron asociación independiente con la probabilidad de mortalidad durante el seguimiento. Por el contrario, la modalidad de DP no mostró significado pronóstico, en este apartado. El análisis estratificado reveló que el efecto de la FRR sobre la mortalidad era similar en pacientes que iniciaban tratamiento con DPCA o DPA.

Tabla 9.1**Predictores basales de supervivencia de los pacientes que inician DP. Análisis multivariante**

	RR	95% CI	p
Edad (x año)	1,05	1,03-1,06	0,0005
Charlson	1,22	1,10-1,37	0,0005
Diabetes	1,69	1,15-2,48	0,007
Albúmina plasmática (x g/L)	0,95	0,92-0,98	0,003
Hemoglobina (x g/dL)	0,88	0,77-1,00	0,053
Transporte peritoneal (PEP)	1,02	1,00-1,04	0,007
GFR basal (x mL/m)	0,88	0,82-0,95	0,001
Ritmo de declive de GFR (x/mL/m/mes)	1,91	1,43-2,56	0,0005
Modalidad de DP (Ref. DPCA)	0,87	0,54-1,40	0,57

Regresión de Cox. Mejor ecuación. Variable dependiente: Mortalidad.

RR: Riesgo relativo. -2 log verosimilitud 1074,11. X^2 107,4, $p < 0,0005$.

4.1.2 Supervivencia de la técnica de DP (paso a hemodiálisis)

En la Figura 4a se muestra el efecto del GFR basal, en la Figura 4b el efecto del ritmo de declive de GFR durante los primeros 24 meses de seguimiento, y en la Figura 4c el efecto de la modalidad basal de DP sobre la supervivencia de la técnica de DP.

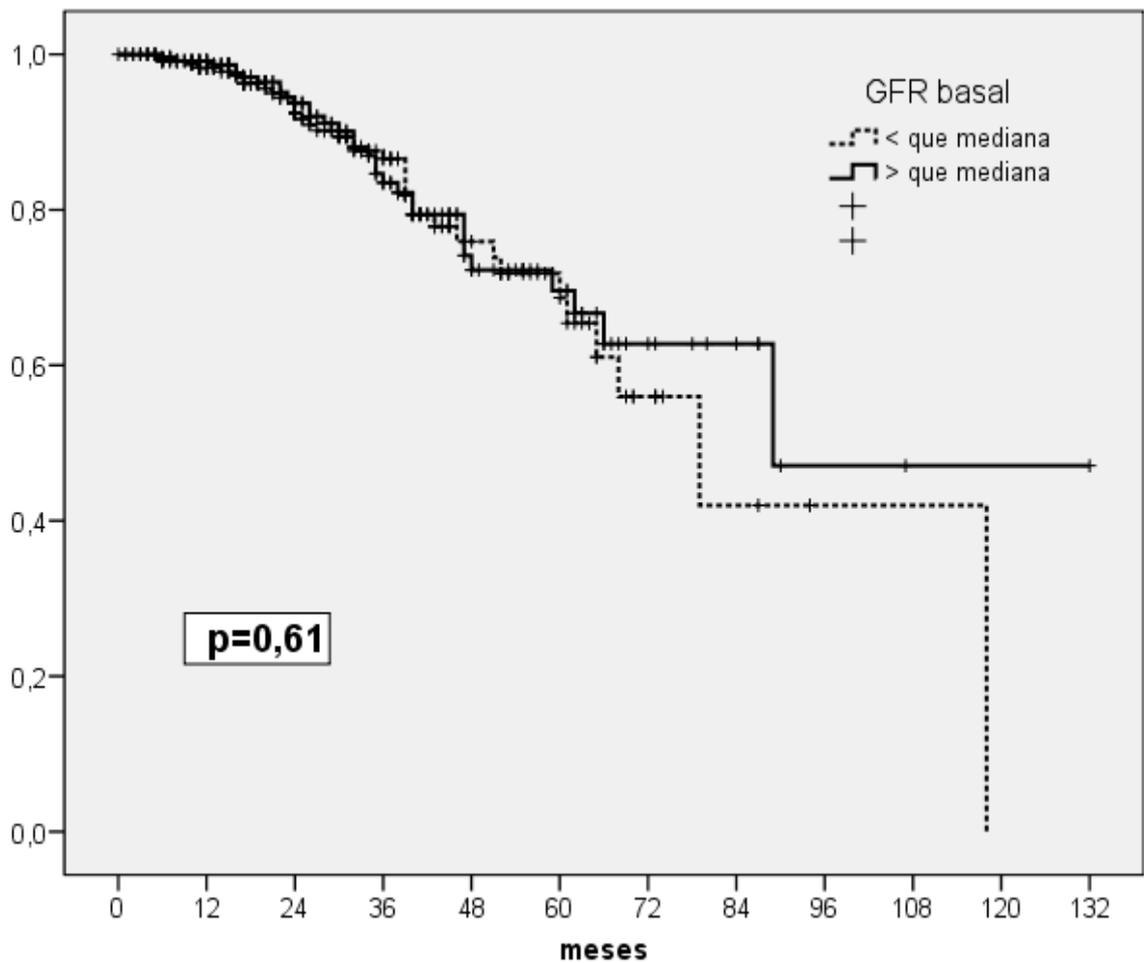


Figura 4a. Relación entre filtrado glomerular (GFR) basal y supervivencia de la técnica de DP. (Kaplan Meier, log rank)

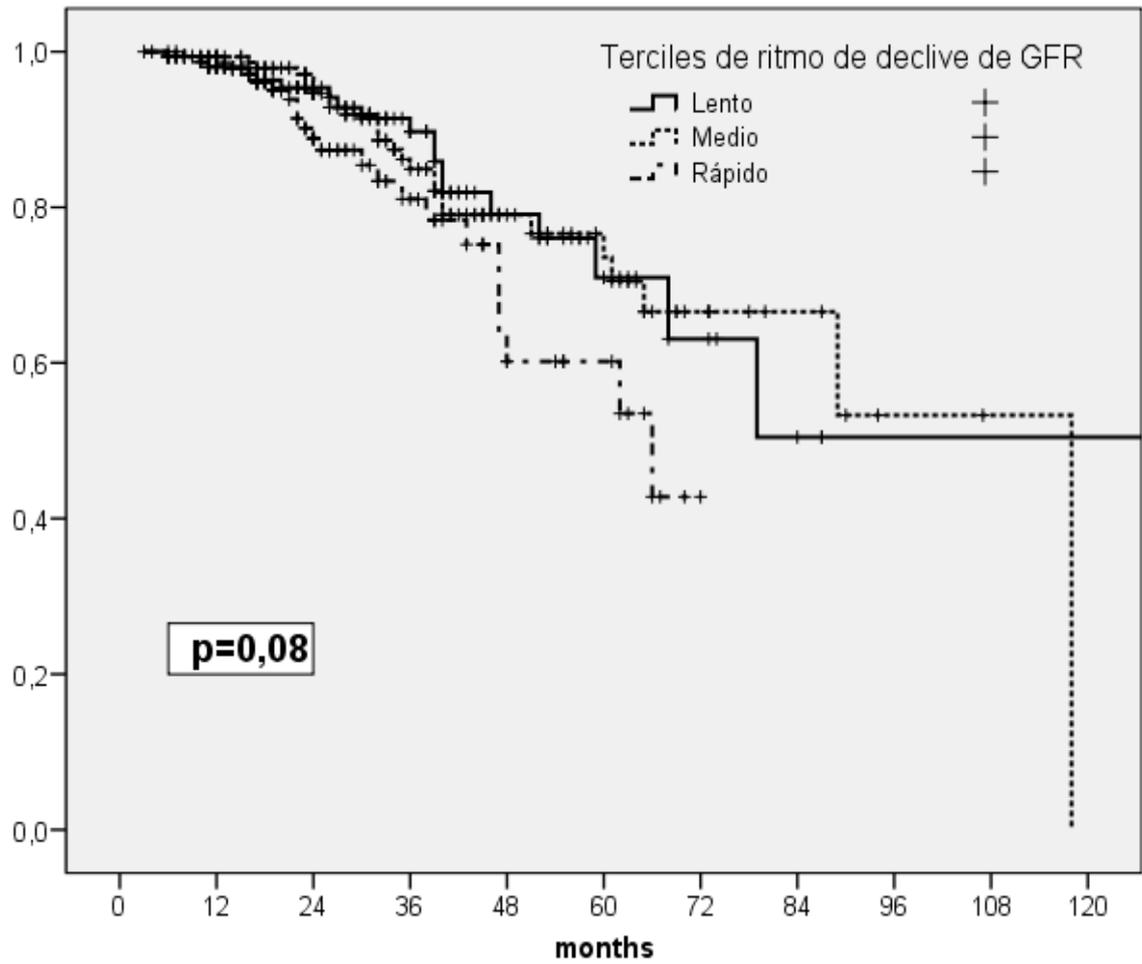


Figura 4b. Relación entre ritmo de declive de filtrado glomerular (GFR) (por terciles) durante los primeros 24 meses y supervivencia de la técnica de DP (Kaplan Meier, log rank)

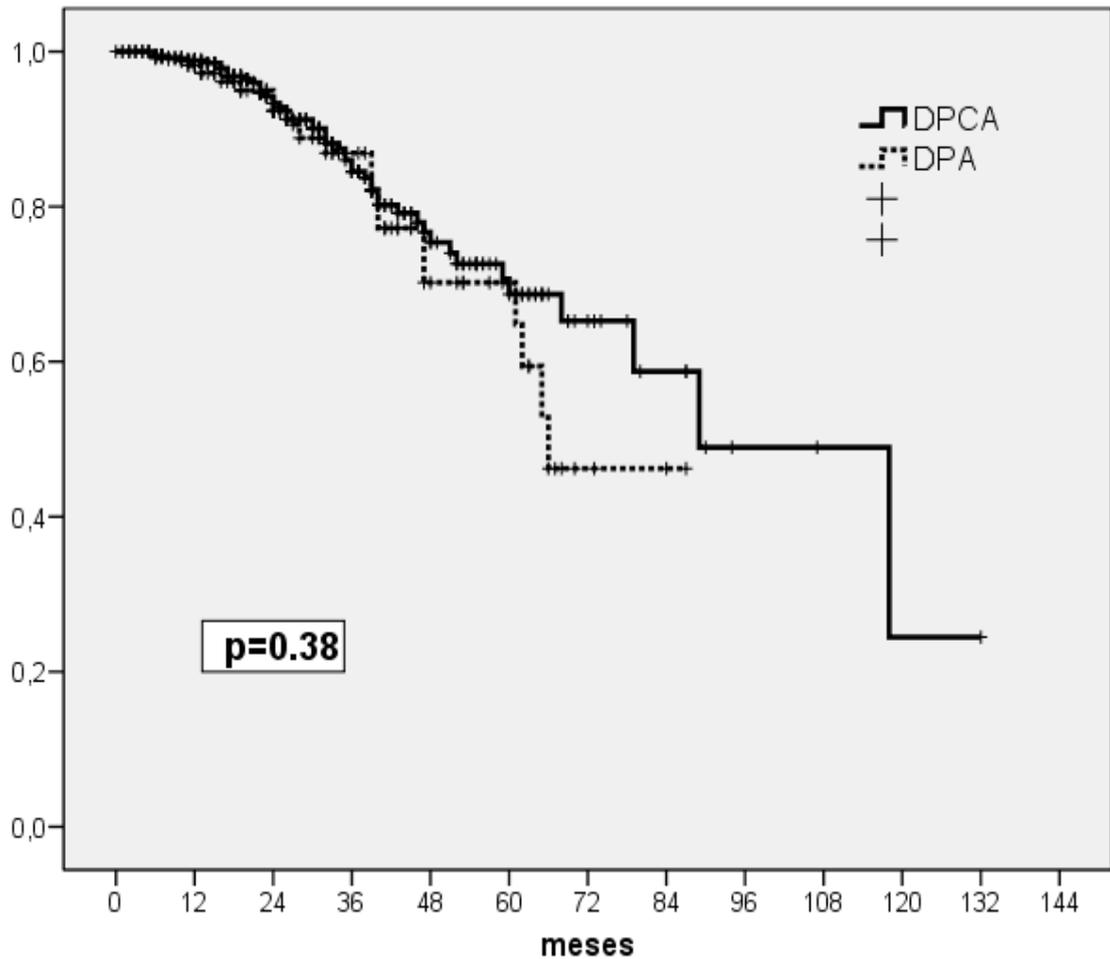


Figura 4c. Relación entre la modalidad basal de DP y la supervivencia de la técnica (Kaplan Meier, log rank)

Los resultados del análisis multivariante se presentan en la Tabla 9.2. Como es bien conocido, el fallo de la técnica es sumamente difícil de modelar a partir de variables basales. Se presentan tan sólo las variables de estudio, al no ser ninguna otra variable predictiva del fallo de la técnica. El ritmo de declive de la FRR fue, de hecho, la única variable predictiva de transferencia ulterior a hemodiálisis.

Tabla 9.2

Predictores basales de supervivencia de la técnica de DP. Análisis multivariante

	RR	95% CI	P
GFR basal (x mL/m)	0,92	0,84-1,01	0,083
Ritmo de declive de GFR (x/mL/m/mes)	1,49	1,01-2,20	0,043
Modalidad de DP (Ref. DPCA)	1,04	0,56-1,91	0,91

Regresión de Cox. Mejor ecuación. Variable dependiente: Fallo de la técnica de DP (transferencia a hemodiálisis).

RR: Riesgo relativo. -2 log verosimilitud 515,56. X^2 8,43, p=0,067.

4.1.3 Supervivencia a primer episodio de infección peritoneal

En la Figura 5a se muestra el efecto del GFR basal, en la Figura 5b el efecto del ritmo de declive de GFR durante los primeros 24 meses de seguimiento y en la Figura 5 c, el efecto de la modalidad basal de DP sobre la supervivencia hasta el primer episodio de infección peritoneal.

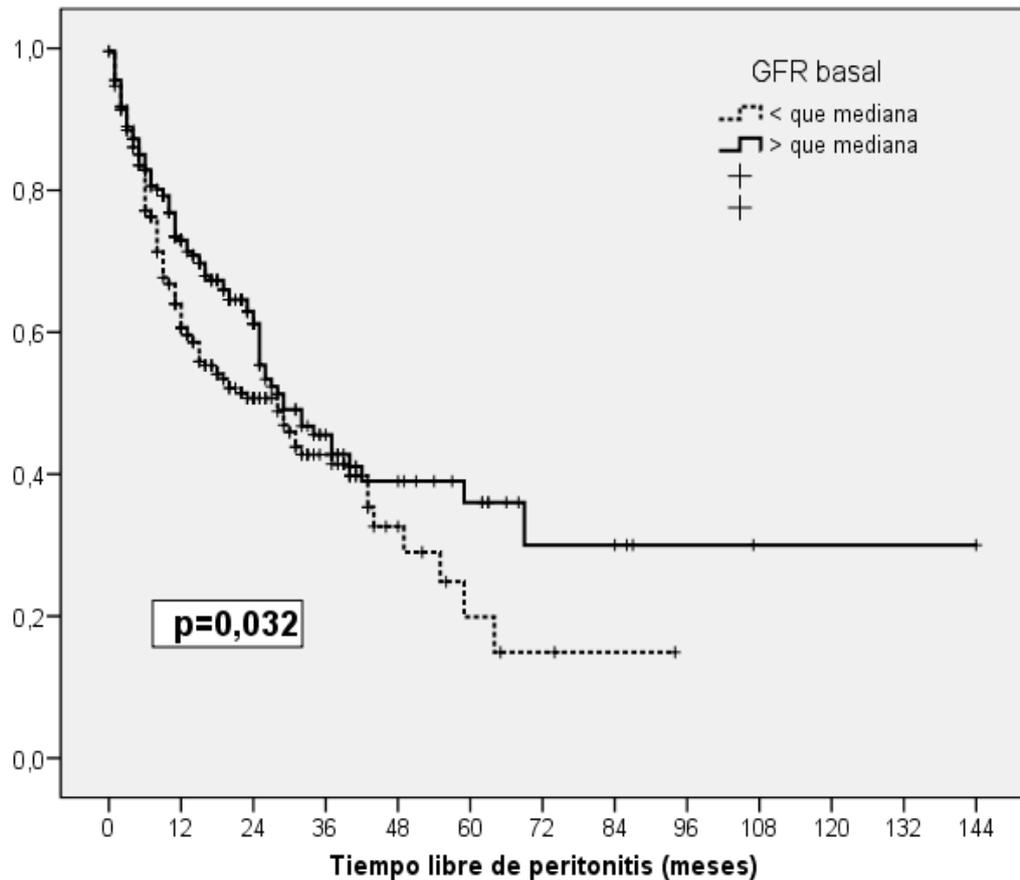


Figura 5a. Relación entre filtrado glomerular (GFR) basal y supervivencia a primer episodio de infección peritoneal (Kaplan Meier, log rank).

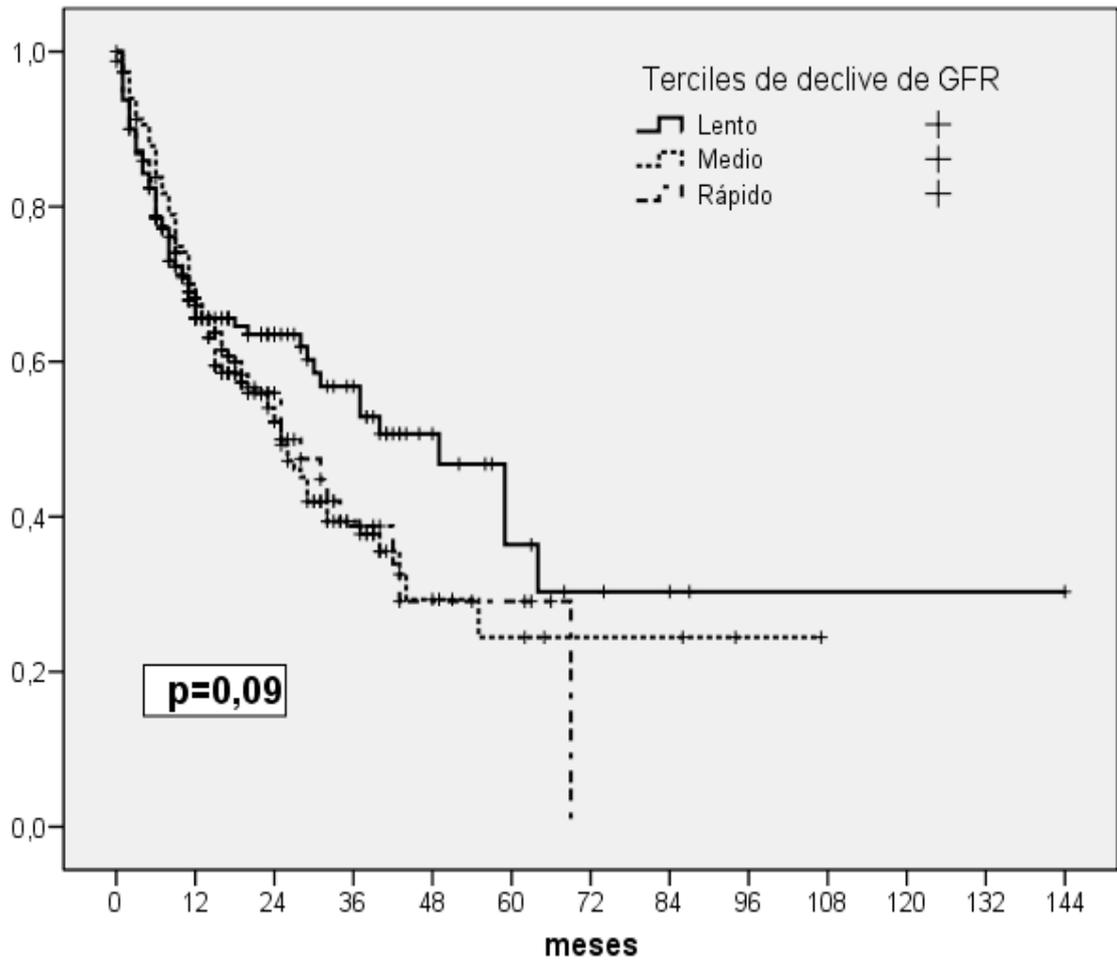


Figura 5b. Relación entre ritmo de declive de filtrado glomerular (GFR) (por terciles) durante los primeros 24 meses y supervivencia hasta primera infección peritoneal (Kaplan Meier, log rank).

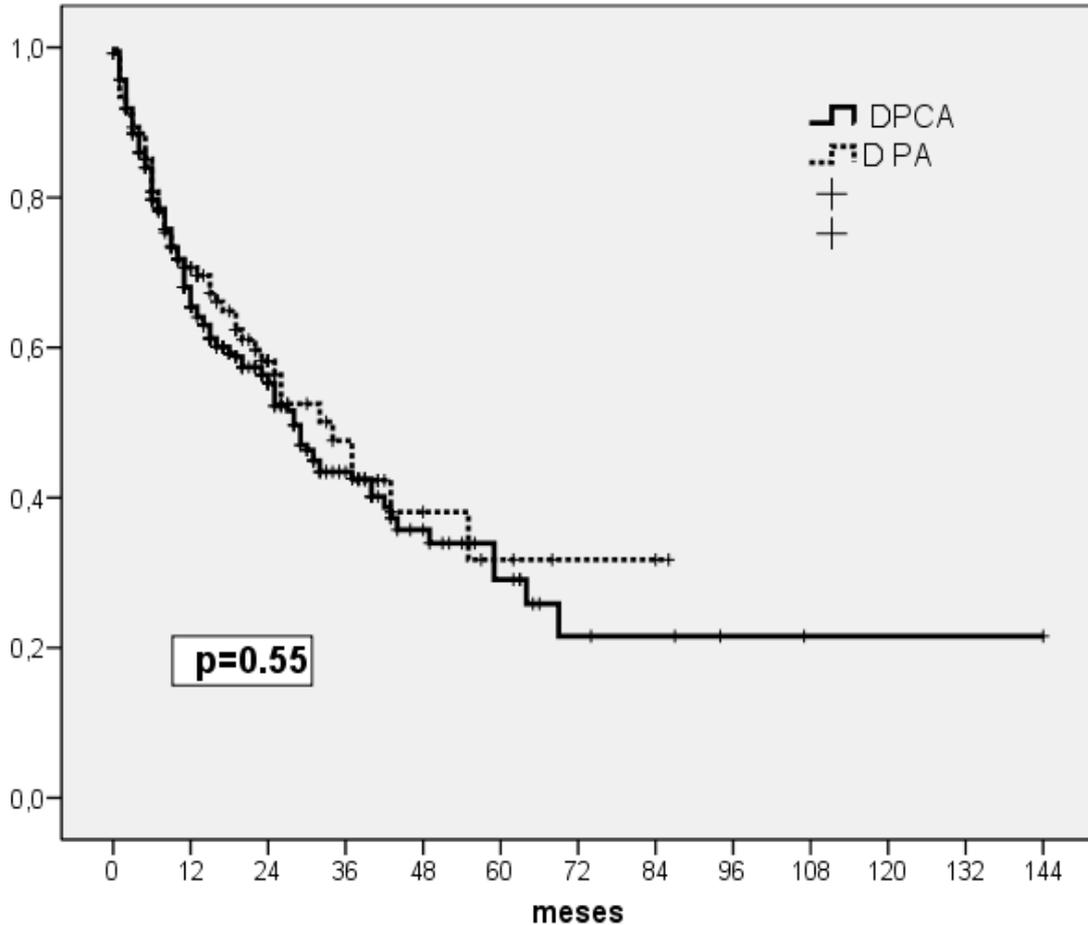


Figura 5c. Relación entre la modalidad basal de DP y la supervivencia hasta primera infección peritoneal (Kaplan Meier, log rank).

Los resultados de análisis multivariante se presentan en la Tabla 9.3. Nuevamente, el filtrado glomerular basal fue el predictor más consistente del riesgo de peritonitis. El declive de GFR durante el seguimiento mostró clara tendencia independiente a la misma evolución. En el modelo presentado, la modalidad de DP no predijo riesgo de infección peritoneal. Nuevamente, la asociación entre filtrado glomerular y riesgo de infección no mostró interacción con la modalidad de DP.

Tabla 9.3**Predictores basales de riesgo de infección peritoneal. Análisis multivariante**

	RR	95% CI	p
GFR basal (x mL/m)	0,94	0,80-0,99	0,018
Ritmo de declive de GFR (x mL/m/mes)	1,21	1,00-1,46	0,053
Modalidad de DP (Ref. DPCA)	0,85	0,60-1,21	0,36
Albúmina plasmática (x g(L)	0,97	0,94-1,00	0,071

Regresión de Cox. Mejor ecuación. Variable dependiente: Primera infección peritoneal.

RR: Riesgo relativo. -2 log verosimilitud 2019,24. X^2 19,41, $p=0,002$.

4.2. Análisis multivariante sobre variables dependientes de tiempo

4.2.1 Supervivencia de los pacientes

En la Tabla 10.1 se presentan los resultados del análisis dependiente de tiempo relativos a la supervivencia de los pacientes. De manera importante, el filtrado glomerular evolutivo mostró mayor correlación que el basal con el riesgo de mortalidad. La modalidad de DP no mostró asociación con el riesgo de mortalidad.

Tabla 10.1

Predictores dependientes de tiempo de supervivencia de los pacientes que inician DP. Análisis multivariante

	RR	95% CI	p
Edad (x año)	1,06	1,04-1,07	0,0005
Charlson	1,07	0,98-1,18	0,18
Diabetes	1,80	1,21-2,66	0,003
Albúmina plasmática (x g/L)	0,94	0,91-0,97	0,0005
Hemoglobina (x g/dL)	0,82	0,727-0,92	0,001
Transporte peritoneal (PEP)	1,01	1,00-1,03	0,07
Proteinuria (x g/24 horas)	1,09	0,04-0,15	0,001
Filtrado glomerular, tiempo dependiente	0,99	0,99-1,00	0,011
Evento de peritonitis, tiempo dependiente	1,00	1,00-1,00	0,74
Modalidad de DP, tiempo dependiente (Ref. DPCA)	1,00	1,00-1,00	0,26

Regresión de Cox dependiente de tiempo. Mejor ecuación. Variable dependiente: Mortalidad.

4.2.2 Supervivencia de la técnica de DP (paso a hemodiálisis)

La Tabla 10.2 muestra los resultados del análisis multivariante dependiente de tiempo para supervivencia de la técnica (paso a hemodiálisis). Nuevamente queda de manifiesto la dificultad de modelar esta variable pronóstica. Solo la edad y, en el límite de la significación el ritmo de declive de GFR, mostraron alguna capacidad predictiva.

Tabla 10.2

Predictores dependientes de tiempo de supervivencia de la técnica de DP.

Análisis multivariante

	RR	95% CI	P
Edad (x año)	0,98	0,964-0,99	0,015
Filtrado glomerular, tiempo dependiente	0,99	0,991-1,00	0,060
Modalidad de DP tiempo dependiente (Ref. DPCA)	1,00	0,99-1,01	0,68

Regresión de Cox. Mejor ecuación. Variable dependiente: Fallo de la técnica de DP (transferencia a hemodiálisis).

4.2.3 Supervivencia a primer episodio de infección peritoneal

La Tabla 10.3 muestra el análisis multivariante dependiente de tiempo del perfil de riesgo para primera infección peritoneal. Sólo la albúmina basal mantuvo una correlación con la citada complicación, mientras que ni la modalidad de DP ni el GFR como variables dependientes de tiempo mostraron tal asociación.

Tabla 10.3

Predictores dependientes de tiempo de riesgo de infección peritoneal. Análisis multivariante

	RR	95% CI	p
Albúmina plasmática (x g/L)	0,97	0,94-0,99	0,017
Filtrado glomerular, tiempo dependiente	1,00	1,00-1,00	0,89
Modalidad de DP tiempo dependiente (Ref. DPCA)	1,00	0,98-1,02	0,74

Regresión de Cox. Mejor ecuación. Variable dependiente: Primera infección peritoneal.

V. DISCUSIÓN

La preservación de la FRR constituye un objetivo esencial en el manejo del paciente en DP [66, 187-192]. Esta unanimidad se debe a los múltiples beneficios que genera. Así, en general, se considera que una FRR preservada facilita el manejo general del paciente, permite una dieta más liberal, variada y equilibrada, ayuda a controlar la volemia y la hipertensión arterial, y retarda la aparición de complicaciones de la ERC, incluyendo anemia, polineuropatía, enfermedad óseo-mineral y malnutrición. También atenúa o retrasa la aparición de rasgos de la enfermedad que contribuyen al riesgo cardiovascular general de los pacientes, como la inflamación, el stress oxidativo o la disfunción endotelial. Por último, una FRR preservada permite prescripciones de DP menos agresivas, tanto en términos de volumen como de carga peritoneal de glucosa. Los beneficios de este último factor son múltiples e incuestionables. Así, el daño a la membrana peritoneal se retrasa y atenúa, lo que prolonga la supervivencia de la técnica de DP. También se atenúan efectos sistémicos de la glucosa intraperitoneal y, en general, de la DP a dosis altas, como la adiposidad, la dislipemia, el hiperinsulinismo con resistencia a la insulina, o la glicosilación sistémica, todos ellos factores que incrementan el riesgo cardiovascular. Por otro lado, mantener prescripciones de baja intensidad durante períodos a veces prolongados de tiempo (las llamadas estrategias de diálisis incremental) tiene un gran impacto positivo sobre la calidad de vida de los pacientes, y reduce el coste económico de la DP. Con estas premisas, no resulta difícil de entender la asociación observada entre preservación de FRR, por un lado, y resultados generales del tratamiento con DP, por otro. [61-64, 106-109, 112, 193, 194].

En general, el conocimiento sobre los factores que determinan el ritmo de declive de la FRR una vez iniciado el tratamiento con DP es limitado y, a menudo, objeto de controversia. Así, el papel de algunos factores no modificables, como la edad, el sexo, la diabetes o la enfermedad renal de base, son materia de discusión [125, 127-131]. Entre los factores modificables, el control de la hipertensión arterial y la proteinuria han recibido mucha atención en el pasado, partiendo del conocimiento de su

importancia en la prevención general de la progresión de la ERC. El uso de drogas antagonistas del eje RAA, capaces de abordar al tiempo ambos objetivos, ha sido endosado por, al menos, dos pequeños ensayos aleatorizados [136, 137]. Resulta más difícil de comprobar, aunque tiene el soporte del sentido común, el papel de interurrencias (peritonitis, eventos cardiovasculares) o la acción de agentes nefrotóxicos (aminoglicósidos, antiinflamatorios no esteroideos) sobre el curso de la FRR en pacientes en DP [140, 142].

Los resultados del presente estudio respaldan la preocupación, expresada por estudios previos, sobre el potencial efecto negativo de la DPA sobre la evolución de la FRR, cuando se compara con la DPCA. El debate sobre esta importante cuestión se inició en la segunda mitad de los noventa, con la aparición de algunos estudios observacionales de pequeño tamaño que sugerían un declive relativamente rápido de la FRR en pacientes tratados con DPA [178-180]. Estas observaciones fueron ratificadas por algunos estudios posteriores con potencia estadística algo mayor [93, 181]. Sin embargo, la cuestión no se puede considerar en absoluto cerrada, ya que otros estudios similares no han podido confirmar estas diferencias [133, 182-185]. Existen varias explicaciones potenciales que podrían justificar estas discrepancias. La primera es la escasez y pequeño tamaño muestral de los dos únicos ensayos aleatorizados que han abordado esta cuestión [96, 84] que, aunque mostraron diferencias favorables a la DPCA no se pudieron considerar concluyentes. Por otro lado, el grueso de la evidencia disponible procede de los antes citados estudios de cohortes, pequeños y claramente incapaces de detectar diferencias entre los grupos analizados. Esta limitación de los estudios no aleatorizados se agrava debido a los desequilibrios habituales observados en la magnitud de las poblaciones de estudio (en general todos comparan una amplia mayoría de pacientes en DPCA con un grupo muy minoritario tratado con DPA). Además, los estudios observacionales sufren un alto riesgo de sesgos metodológicos. Si bien es verdad que los registros de DP muestran características demográficas generales similares en los pacientes que seleccionan una

u otra modalidad [181, 195], en la práctica el criterio para asignar la técnica de DP puede no ser equilibrado. Por ejemplo, la preferencia individual del paciente y su calidad de vida, pueden alentar a los pacientes más jóvenes y más sanos, que disfrutan de un estilo de vida más activo, a optar por la modalidad automática. En sentido inverso, también podríamos destacar que la DPA es la opción preferente para pacientes ancianos o discapacitados en países donde se dispone de estructuras de DP asistida [196].

El ritmo de declive de la FRR puede también influir, en sí mismo, en la selección de la modalidad de DP. Así, en centros donde se prioriza la indicación de DPA por necesidades de adecuación, un historial de declive rápido de la FRR puede resultar en sobreasignación de esta técnica. Por otro lado, muchos pacientes cambian de modalidad de DP durante su evolución (DPCA a DPA es lo más habitual), complicando el análisis de los datos. Los análisis dependientes de tiempo podrían permitir un correcto análisis de este contexto, pero son muy difíciles de aplicar en la práctica debido al alto riesgo de sesgos por indicación, ya que la transferencia de DPCA a DPA suele producirse cuando la FRR disminuye y, por tanto, son necesarias prescripciones más agresivas. En general, la posibilidad de que los pacientes propensos a un declive rápido de FRR sean tratados con DPA en vez de DPCA, ya sea desde el inicio del tratamiento o durante el seguimiento, está siempre presente en los estudios de cohortes, y debe ser tratado con especial cautela durante los análisis estadísticos.

Existen otras posibles razones para las discrepancias entre diferentes estudios anteriormente mencionadas como, por ejemplo, la variabilidad de estrategias de prescripción en DPA, incluyendo la elección de políticas de prescripción incremental vs intensiva, o la variabilidad en el uso de una DP intermitente (día seco), que podrían explicar algunas de las diferencias observadas. Por último, algunas particularidades en la variable dependiente (tasa de declive de FRR) pueden representar otro problema. Por ejemplo, la estimación de la FRR se puede hacer por métodos diferentes, que

pueden no ser equivalentes. Además, el declive de la FRR no es lineal, lo que a menudo dificulta el análisis de datos.

Como se ha expuesto, las diferencias observadas en el ritmo de declive de la FRR según la modalidad de DP (DPCA vs DPA) podrían deberse, al menos parcialmente, a sesgos metodológicos diversos, alimentados por una patente falta de evidencia comparativa de calidad. Sin embargo, existen otras razones potenciales para estas diferencias. En primer lugar, el impacto hemodinámico de la DPCA y la DPA podrían ser diferentes, al ser la DPA una técnica semiintermitente, con una sesión nocturna basada en recambios y ultrafiltración intensivos, y una sesión diurna más continua y semejante a la DPCA. Algunos estudios recientes apoyan esta hipótesis, al demostrar que las sesiones intensivas de DP generan cambios hemodinámicos significativos, siendo los más importantes las oscilaciones en la fracción de eyección cardiaca y, sobre todo, las resistencias periféricas [197, 198]. Estos cambios, que apenas se observan en DPCA, tienen la capacidad de incidir en el ritmo de declive del GFR. Por otra parte, la utilización de prescripciones más intensivas en DPA suele asociar mayores cargas de glucosa intraperitoneal [199], que pueden influir de manera negativa sobre la FRR, tanto de manera directa, mediante la generación de PDG tóxicos para los riñones [49], como indirectamente, al empeorar el trastorno metabólico clásico de la DP. Notablemente, la carga de glucosa peritoneal empleada al inicio de la DP no fue predictor de declive de FRR, en el presente estudio (Tabla 4.3).

Algunos de los defectos metodológicos observados en estudios previos afectan también a nuestra población, especialmente aquellos derivados de la asignación no aleatoria de la técnica de DP. Así, al analizar las condiciones basales de nuestros pacientes, observamos diferencias significativas entre los que iniciaban DP en DPA y DPCA (Tabla 1). Los primeros eran más jóvenes, menos comórbidos, iniciaban DP más a menudo tras el fallo de un trasplante renal, presentaban niveles más altos de tensión arterial y colesterol y, como media, un transporte peritoneal de solutos

pequeños ligera, pero significativamente más rápido que los tratados con DPCA. Por el contrario, estos últimos presentaban niveles más altos de proteína C reactiva. De todas estas diferencias, la más importante es la relativa a la edad. En efecto, esta variable se reveló como el único predictor independiente de la selección de modalidad de DP de inicio, y mostró una clara asociación con el ritmo de declive de la FRR. De hecho, se realizó un intento de construir escalas de propensión para igualar el perfil de riesgo de declive rápido de FRR según modalidad de DP, pero no fue posible al ser la edad la única variable elegible. Por ello, se optó por utilizarla como variable de control universal en todos los análisis comparativos de declive de FRR según modalidad de DP.

El llamado sesgo por indicación fue también una amenaza permanente a la fiabilidad de los análisis dependientes de tiempo, en el presente estudio. Así, las variaciones en la prescripción (número de cambios, volumen total infundido, concentración de glucosa, uso de icodextrina, número de hipotensores) fueron, en muchos casos, consecuencia del propio ritmo de declive de la FRR. Lo mismo pasó con las transferencias de modalidad de DP, de DPCA a DPA en la gran mayoría de los casos, y consecuencia muy frecuentemente de la pérdida de la FRR. El riesgo de sesgo era tan elevado que, para no artefactar otros análisis, las variables de prescripción (incluyendo la modalidad de DP) no fueron incluidas, más que a título de prueba, en los análisis dependientes de tiempo.

Los resultados del presente estudio muestran que el inicio del tratamiento de DP con métodos automáticos se asocia con un declive más rápido de la FRR. Esta asociación fue evidente para el grupo global en relación al riesgo de desarrollar anuria durante el seguimiento (Tabla 7.1). Por el contrario, no era aparente en lo referido al ritmo de declive para el conjunto de la muestra (Tabla 6.1). Sin embargo, el análisis multivariante mostró una fuerte interacción entre el GFR de inicio de DP y el efecto de la modalidad de inicio sobre el ritmo ulterior de declive de FRR. El análisis estratificado consiguiente confirmó que la desventaja de la DPA se restringe a los pacientes que

inician DP con niveles más bajos de GFR, tanto al usar la anuria como el ritmo de declive de GFR como variable dependiente. Las razones de este notable fenómeno no están totalmente claras, pero sugerimos que podría deberse a que los pacientes con baja FRR demandan prescripciones de DP más agresivas, sobre todo en términos de ultrafiltración y carga de glucosa. En este escenario, la pauta de DPA podría ser particularmente lesiva ya que, al basarse en cambios cortos, podría generar más cambios hemodinámicos [197, 198]. Un estudio reciente [181] también ha observado una interacción dependiente de tiempo entre GFR basal y modalidad de DP sobre el curso de la FRR. Así, durante el primer año de seguimiento, los pacientes con GFR basal más elevado sufrían un mayor declive empleando la DPA frente aquellos tratados mediante DPCA. Por el contrario, durante el segundo y tercer año de seguimiento se observó la tendencia contraria.

El presente estudio confirma algunos hallazgos presentados en publicaciones previas. Así, menor edad, mal control de la hipertensión arterial o mayor proteinuria al inicio de DP asociaron un declive más rápido de FRR [126]. También la procedencia no primaria, incluyendo a aquellos pacientes que inician DP tras hemodiálisis o procedentes de un trasplante renal fallido son más propensos a experimentar un declive acelerado de GFR (Tabla 6.1) [171, 200]. Por último, el GFR basal se mostró como un predictor consistente, tanto del declive de FRR como del riesgo de anuria durante el seguimiento [181], aunque en sentidos contrapuestos. En efecto, los resultados muestran que, cuanto mayor sea el GFR basal, más rápido declinará éste (Tabla 6.1); por el contrario, un filtrado más bajo de inicio aumenta las posibilidades de presentar anuria durante el seguimiento (Tabla 7.1).

El uso de icodextrina para intercambios de permanencias prolongadas desde el inicio de DP mostró cierto efecto protector, aunque marginal, sobre la evolución de la FRR. Sin embargo, la asociación no alcanzó significación estadística (Tabla 6.1). [201-203]. Ninguna otra variable mostró efecto independiente sobre el ritmo de declive de GFR (Tablas 6.2 a 6.4) o el riesgo de anuria. Llamativamente, el tratamiento con

antagonistas del eje RAA no asoció un ritmo de declive más lento de la FRR, que sí pudo ser observado en algunos estudios previos [204], incluyendo al menos dos ensayos aleatorizados [136, 137]. La explicación de este fenómeno no está clara, y no puede descartarse algún tipo de sesgo de selección pero, en la población de este estudio, el puro control de la hipertensión (valores de tensión media, número de hipotensores prescritos) mostró una asociación mucho más potente con la variable dependiente que el propio tipo de hipotensor. Menos inesperada fue la ausencia de efecto del tratamiento con diuréticos de asa sobre la variable dependiente. Aunque hace algunos años existía cierto temor a la nefrotoxicidad de estas drogas, estudios más recientes han mostrado que la furosemida y otros diuréticos no tienen efecto específico sobre el curso de la FRR [135].

En concordancia con artículos previos [149-152, 205-207] los análisis basados en estrategias dependientes de tiempo mostraron que el uso de soluciones de DP tamponadas total o parcialmente con bicarbonato y bajas en PDG y, por tanto, más biocompatibles asocia una mejor preservación de la FRR (Tabla 8.1). Este efecto se ha explicado porque, con las soluciones convencionales, los PDG absorbidos pueden ser transferidos hacia la circulación sistémica y generar apoptosis a nivel de las células tubulares renales [49]. Sin embargo, este efecto no ha sido constatado de manera universal, y no ha sido observado en otros estudios aleatorizados [151, 152].

Los análisis dependientes de tiempo mostraron también que padecer eventos CV o infecciones peritoneales durante el seguimiento asocia un riesgo significativo de declive acelerado de la FRR (Tabla 8.1). Esta asociación ya había sido constatada anteriormente en el caso de las peritonitis [145, 183]. En cuanto al papel de los eventos CV, la insuficiencia cardiaca se ha mostrado como la intercorrencia más perjudicial para la FRR [127, 142].

Los análisis de supervivencia, tanto sobre variables basales (Tabla 9.1) como dependientes de tiempo (Tabla 10.1) desvelaron una asociación independiente entre el filtrado glomerular basal o su ritmo de declive, por un lado, y el riesgo de mortalidad en

DP. Esta asociación ya ha sido observada previamente [63, 64, 109, 193]. Sin embargo, suscita nuevamente la aparente paradoja de que, mientras los grandes estudios de registro muestran una asociación negativa entre la FRR basal y la supervivencia en diálisis [208], los análisis centrados en poblaciones en DP, incluyendo el presente estudio, desvelan un efecto positivo de la propia FRR basal sobre los resultados del tratamiento. Las razones para esta paradoja no están claras, pero se han avanzado tres posibles explicaciones, no mutuamente excluyentes. En primer lugar, se ha constatado que el inicio precoz de diálisis está muy ligado a la comorbilidad general de los pacientes [208]. Por tanto, los pacientes con mayor riesgo de mortalidad iniciarían diálisis con niveles más altos de FRR, y sería aquella, y no ésta última, la causa de la menor supervivencia evolutiva. Este sesgo de selección se puede corregir en análisis multivariante, pero el efecto persistiría mucho más en estudios de registro que en aquéllos con bases de datos más exhaustivas, en las que los ajustes serían más completos. Una segunda posibilidad es que el significado pronóstico de la FRR sea distinto en HD y DP ya que, en general, los estudios que muestra efecto negativo de la FRR incluyen, de manera exclusiva o muy predominante, pacientes en Hemodiálisis, mientras que, en las muestras dominadas por pacientes en DP, la FRR tiene un efecto positivo [208]. Por último, y en relación con la circunstancia mencionada, el método de estimación de la FRR podría influir en su significado pronóstico. Así, los estudios de registro suelen estimar GFR mediante fórmulas estimativas, que podrían sobreestimar la función renal en pacientes más comórbidos o malnutridos, mientras que los estudios sobre pacientes en DP (incluyendo el presente análisis) suelen utilizar la media de los aclaramientos de urea y creatinina, un estimador que no tiene este sesgo. Un reciente análisis del grupo NECOSAD [209] mostró que el efecto pronóstico negativo de la FRR de inicio observado cuando se utiliza una fórmula estimativa, desaparece cuando la estimación se basa en el aclaramiento medio.

Los resultados del presente estudio (Tablas 9.1 y 10.1) muestran también, en concordancia con estudios previos, que la modalidad (basal o dependiente de tiempo) de DP no influye en la supervivencia de los pacientes [93, 100-102, 104, 210]. Solamente en transportadores rápidos se ha reportado una mejor supervivencia con DPA [103]. Sin embargo, el efecto no parece ser marcado, y la proporción relativamente baja de transportadores rápidos (10-15% de los pacientes en DP) minimiza el efecto de este factor sobre la supervivencia comparada, en poblaciones no seleccionadas. En el presente estudio no se analizó específicamente la supervivencia comparada en transportadores rápidos en DPCA y DPA, por carecer de la suficiente potencia estadística.

La generación de modelos matemáticos que predigan el fallo de la técnica de DP es, generalmente, problemática, debido a la heterogeneidad de las causas de fracaso de la DP (peritonitis, inadecuación, causas sociales, etc...). En general, los modelos publicados tienen una pobre capacidad predictiva global, y el presente estudio no es una excepción (Tablas 9.2 y 10.2). Sin embargo, nuestro análisis mostró que tanto la FRR basal como su preservación en el tiempo favorecen la permanencia en DP. El efecto beneficioso de la FRR ha sido observado en estudios previos [64, 193, 194] y se justifica, sobre todo, por la relativa facilidad para proporcionar diálisis adecuada con regímenes poco onerosos para los pacientes, si el GFR es significativo. También por menores tasas de peritonitis (ver después). Por otra parte, nuestros resultados no muestran un efecto diferenciado de DPCA y DPA sobre la supervivencia de la técnica de DP (Tablas 9.2 y 10.2). Aunque algunos estudios mostraron cierta ventaja de la DPA [101, 211], otros han mostrado resultados muy similares [102, 195]. A diferencia de lo que ocurría para la supervivencia de los pacientes, el registro ANZDATA no pudo demostrar una mejor supervivencia de la DP en transportadores rápidos tratados con DPA [103].

Al igual que ocurrió con la supervivencia de pacientes y técnica, la FRR basal y su ritmo de declive mostraron una correlación independiente con el riesgo de

peritonitis durante el seguimiento (Tablas 9.3 y 10.3). Esta asociación ha sido reportada previamente, en un estudio procedente de uno de los centros del actual [212]. A diferencia de este estudio, no se detectó un menor riesgo de infección en pacientes tratados con DPA.

Limitaciones y fortalezas del estudio

La principal limitación del presente trabajo es su diseño observacional y no aleatorizado, lo que abre la puerta a la posibilidad de sesgos de selección y por indicación. Aunque se diseñaron estrictas estrategias orientadas a evitar estos sesgos, no se pueden descartar con seguridad. Por otro lado, la población analizada fue relativamente amplia, aunque todavía insuficiente para categorizar ciertos efectos. Sin embargo, debido a la solidez y amplitud de los registros clínicos, fue posible analizar las variables más importantes. La estrategia multicéntrica mejora, además, la calidad del estudio. Cabe destacar que la distribución cuantitativa entre ambos grupos de estudio fue más equilibrada que en trabajos previos, permitiendo obtener conclusiones más robustas y fiables.

Compared Decline of Residual Kidney Function in Patients Treated with Automated Peritoneal Dialysis and CAPD. A Multicenter Study

M. Pérez Fontán, C. Remón, M. Borràs Sans, E. Sánchez, M. da Cunha Naveira, P. Quirós, B. López-Calviño, C. Rodríguez A. Rodríguez-Carmona

Nephron Clinical Practice 2015; 128: 352-36

VI. CONCLUSIONES

1. Los pacientes que inician Diálisis Peritoneal con métodos automatizados (DPA) presentan un declive más rápido de la función renal residual que los que lo hacen con Diálisis Peritoneal manual (DPCA). Esta diferencia se objetiva, esencialmente, a través de un mayor riesgo de evolución hacia anuria durante el seguimiento en el primer grupo
2. Los pacientes que inician Diálisis Peritoneal con niveles más bajos de función renal residual son los que se ven afectados negativamente por el uso de procedimientos automáticos, al presentar un declive más rápido de función renal y un riesgo particularmente alto de anuria durante el seguimiento. Por el contrario, esta asociación no se observa en los pacientes que inician Diálisis Peritoneal con niveles más altos de filtrado glomerular
3. La función renal residual al inicio de Diálisis Peritoneal determina su evolución posterior. Los pacientes con filtrados más altos de inicio muestran un ritmo de declive más marcado, mientras que los que inician tratamiento con filtrados más bajos tienen mayor riesgo de desarrollar anuria durante el seguimiento
4. Los pacientes con grados más marcados de proteinuria presentan un declive más rápido de la función renal residual durante el seguimiento en Diálisis Peritoneal
5. La severidad de la hipertensión arterial al inicio de la Diálisis Peritoneal, estimada a partir de cifras tensionales y necesidades de hipotensores, es un marcador independiente del riesgo de declive de la función renal residual
6. El empleo de fármacos antagonistas del eje renina-angiotensina-aldosterona o de diuréticos de asa no influyó, en nuestra población, en el ritmo de declive de la función renal residual
7. Los pacientes incidentes en Diálisis Peritoneal procedentes de un trasplante renal fallido y de Hemodiálisis presentan un riesgo elevado de declive rápido de la función renal residual

8. El uso de soluciones bajas en productos de degradación de la glucosa asocia un efecto aparentemente positivo sobre el curso temporal de la función renal residual. El uso de icodextrina muestra una tendencia similar aunque no significativa
9. El desarrollo de eventos cardiovasculares o infecciones peritoneales tiene un efecto negativo sobre la evolución temporal de la función renal residual en Diálisis Peritoneal
10. El efecto de la modalidad de Diálisis Peritoneal y otros factores de prescripción sobre la evolución de la función renal residual no se puede analizar bajo una estrategia dependiente de tiempo, debido al alto riesgo de sesgos por indicación
11. Tanto el filtrado glomerular basal como su ritmo de declive durante el seguimiento son predictores independientes del riesgo de mortalidad de los pacientes tratados con Diálisis Peritoneal
12. Mayor edad y comorbilidad, presencia de diabetes, hipoalbuminemia, anemia más severa y transporte peritoneal más rápido son predictores independientes de mortalidad en Diálisis Peritoneal, tanto basal como evolutivamente
13. La modalidad de Diálisis Peritoneal, tanto al inicio como evolutivamente, no muestra un impacto específico sobre el riesgo de mortalidad durante el seguimiento
14. El ritmo de declive del filtrado glomerular predice, de manera independiente, el fallo puro de la técnica durante el seguimiento, observándose una tendencia similar, no significativa, para el valor de esta variable al inicio de diálisis.
15. La modalidad de Diálisis Peritoneal, tanto al inicio como evolutivamente, no muestra una asociación independiente con la probabilidad de fallo de la técnica
16. El filtrado glomerular basal al inicio de DP predice, de manera independiente, el riesgo de desarrollar infección peritoneal durante el seguimiento, observándose una tendencia similar, no significativa, para el ritmo de declive de esta variable

durante el seguimiento. Esta asociación no se observa al aplicar estrategias dependientes de tiempo

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Gottschalk C W. Thomas Graham, 1805-1869. *Nephrology* 1998; 4: 211-16.
2. Gokal R, Nolph K. Historical developments and overview of peritoneal dialysis. *The textbook of peritoneal dialysis*. Kluwer Academic, Dordrecht, 1994: 1-15
3. McBride P. Pioneers of Nephrology. Henry Tenckhoff. *Perit Dial Bull* 1983; 3: 47-51
4. Blumenkrantz MJ, Roberts M. Progress in peritoneal dialysis: a historical prospective. *Contrib Nephrol*. 1979;17:101-10
5. Buoncristiani U. Birth and evolution of the "Y" set. *ASAIO J* 1996; 42: 8-11
6. Van Diepen AT, Hoejstra T, Rotmans JI, de Boer MG, le Cessie S, Suttorp MM, Struijk DG, Boeschoten EW, Kradiet RT, Dekker FW. The association between dialysis modality and risk for dialysis technique and non-dialysis technique-related infections. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Dec; 29(12): 2244-50. doi: 10.1093/ndt/gfu285. Epub 2014 Aug 28.
7. Twardowski ZJ. Peritoneal dialysis glossary III. *Perit Dial Int*. 1990;10(2):173-5.
8. Putiloff PV. Materials of the study of the laws of growth of the human body in relation to the surface areas of different systems: the trial of Russian subjects of planigraphic anatomy as a mean of exact anthropometry. Presented at the Siberian branch of the Russian Geographic Society, Omsk, 1886.
9. Wegner G. Chirurgische bemerkungen uber die peritoneal Hole, mit Besonderer Berucksichtigung der ovariectomie. *Arch Klin Chir* 1877; 20: 51-9.
10. Krediet R T, Zemel D, Imholz A L, Struijk D G. Impact of surface area and permeability on solute clearances. *Perit Dial Int*. 1994; 14-Suppl 3: S70-7.
11. Chagnac A, Herskovitz P, Weinstein T, Elyashiv S, Hirsh J, Hammel I, y cols. The peritoneal membrane in peritoneal dialysis patients: estimation of its functional surface area by applying stereologic methods to computerized tomography. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 342-6
12. Flessner M F. Small-solute transport across specific peritoneal tissue surfaces in the rat. *J Am Soc Nephrol*. 1996; 7: 225-33.
13. Flessner M F. The importance of the interstitium in peritoneal transport. *Perit Dial Int*. 1996; 16 (suppl. 1): S76-9.
14. Gotloib L. Anatomy of the peritoneal membrane. In: La Greca G, Biasoli G, Ronco G, eds. Milan: Wichtig Ed., 1982, pp. 17-30
15. Guyton A C. A concept of negative interstitial pressure based on pressures in implanted perforated capsules. *Circ Res*. 1963; 12: 399-414.
16. Flessner M F. Peritoneal transport physiology: insights from basic research. *J Am Soc Nephrol*. 1991; 2: 122-35.
17. Gotloib L, Mines M, Garmizo A L, Varka I. Hemodynamic effects of increasing intra-abdominal pressure in peritoneal dialysis. *Perit Dial Bull*. 1981; 1: 41-2.

18. Flessner M F, Schawb A. Pressure threshold for fluid loss from the peritoneal cavity. *Am J Physiol.* 1996; 270: F377-90.
19. Rutili G, Kvietys P, Martin D, Parker J C, Taylor A E. Increased pulmonary microvascular permeability induced by alpha-naphthylthiourea. *J Appl Physiol.* 1982; 52: 1316-23.
20. Gotloib L, Shustak A, Bar-Sella P, Eiali V. Heterogeneous density and ultrastructure of rabbit's peritoneal microvasculature. *Int J Artif Organs.* 1984 May;7(3):123-5.
21. Rippe B, Stelin G. Simulations of peritoneal solute transport during CAPD. Application of two-pore formalism. *Kidney Int.* 1989; 35: 1234-1244.
22. Rippe B. A three-pore model of peritoneal transport. *Perit Dial Int.* 1993; 13(2): S35-S38
23. Leak LV. Distribution of cell surface charges on mesothelium and lymphatic endothelium. *Microvasc Res* 1986; 31: 18-30
24. Starling EH. On the absorption of fluid from the connective tissue spaces. *J Physiol (Lond)* 1896; 19: 312-21.
25. Guyton AC Taylor AE, Brace RA. A synthesis of interstitial fluid regulation and lymph formation. *Fed proc* 976; 35: 1881-5
26. Imholz A L T, Koomen G C M, Struijk D G, y cols. The effect of an increased intraperitoneal pressure on fluid and solute transport during CAPD. *Kidney Int.* 1993; 44: 1078-1085.
27. Rippe B, Venturoli D, Simonsen O, de Arteaga J. Fluid and electrolyte transport across the peritoneal membrane during CAPD according to the three-pore model. *Perit Dial Int.* 2004; 24: 10-27.
28. Heaf J G, Sarac S, Afzal S. A high peritoneal large pore fluid flux causes hypoalbuminemia and is a risk factor for death in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20: 2194-2201.
29. Van Biesen W, van der Tol A, Veys N, Dequidt C, Vijt D, Lameire N, y cols. The personal dialysis capacity test is superior to the peritoneal equilibration test to discriminate inflammation as the cause of fast transport status in peritoneal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1: 269-274
30. Agree P, Preston G M, Smith B L, Jung J S, Raina S, Moon C, y cols. Aquaporin CHIP: The archetypal molecular water channel. *Am J Physiol.* 1993; 265; F463-476.
31. Ni J, Verbavatz JM, Rippe A, Boisdé I, Moulin P, Rippe B, Verkman AS, Devuyst O. Aquaporin-1 plays an essential role in water permeability and ultrafiltration during peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2006 May;69(9):1518-25.
32. Dell'Aquila R, Rodighiero MP, Spanó E, Di Loreto P, Kohn CO, Cruz D, Polanco N, Kuang D, Corradi V, De Cal M, Ronco C. Advances in the technology of Automated, tidal, and continuous flow peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2007 Jun;27 Suppl 2:S130-7.

33. Juergensen PH, Murphy AL, Pherson KA, Chorney WS, Kliger AS, Finkelstein FO. Tidal peritoneal dialysis to achieve comfort in chronic peritoneal dialysis patients *Adv Perit Dial* 1999; 15: 125-6
34. McIntre CW. Update on peritoneal dialysis solutions. *Kidney Int.* 2007 Mar;71(6): 486-90. Epub 2007 Feb 14.
35. Mettang T, Pauli-Magnus C, Alscher DM, Kirchgessner J, Wodarz R, Rettenmeier AW, Kuhlmann U. Influence of plasticizer-free CAPD bags and tubings on serum, urine, and dialysate levels of phthalic acid esters in CAPD patients. *Perit Dial Int.* 2000 Jan-Feb;20(1):80-4.
36. Teitelbaum I, Burkart J. Peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2003 Nov; 42(5): 1082-96.
37. Montenegro J, Saracho RM, Martínez IM, Muñoz RI, Ocharan JJ, Valladares E. Long-term clinical experience with pure bicarbonate peritoneal dialysis solutions. *Perit Dial Int.* 2006 Jan-Feb;26(1):89-94.
38. Boen TA: Kinetic of peritoneal dialysis. A comparison with de artificial kidney. *Medicine* 1961, 40:243-287
39. La Greca G, Biasioli S, Chiaramonte S, Davi M, Fabris A, Feriani M, Pisani E, Ronco C, Zen F. Acid-base balance on peritoneal dialysis. *Clin Nephrol.* 1981 Jul;16(1):1-7.
40. Faller B, Marichal JF. Acetate dialysate: responsible for decrease in ultrafiltration in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrologie.* 1984;5(2):71-6.
41. Slingeneyer A, Mion C, Mourad G, Canaud B, Faller B, Béraud JJ. Progressive sclerosing peritonitis: a late and severe complication of maintenance peritoneal dialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1983;29:633-40.
42. Feriani M, Biasioli S, Borin D, Brendolan A, Gargantini L, Chiaramonte S, Fabris A, Ronco C, La Greca G. Bicarbonate solutions for peritoneal dialysis: a reality. *Int J Artif Organs.* 1985 Jan;8(1):57-8.
43. Feriani M, Dissegna D, La Greca G, Passlick-Deetjen J. Short term clinical study with bicarbonate containing peritoneal dialysis solution *Perit Dial Int.* 1993;13(4):296-301.
44. Schambye HT, Flesner P, Pedersen RB, Hardt-Madsen M, Chemnitz J, Christensen HK, Detmer A, Pedersen FB. Bicarbonate versus Lactate-Based CAPD fluids. A Biocompatibility Study in Rabbits *Perit Dial Int.* 1992;12(3):281-6.
45. Coles GA, Gokal R, Ogg C, Jani F, O'Donoghue DT, Cancarini GC, Maiorca R, Tranaeus A, Faict D, de Vos C. A randomized controlled trial of a bicarbonate and a bicarbonate lactate containing dialysis solution in capd *Perit Dial Int.* 1997 Jan-Feb;17(1):48-51.
46. Mactier RA, Sprosen TS, Gokal R, Williams PF, Lindbergh M, Naik RB, Wrege U, Gröntoft KC, Larsson R, Berglund J, Tranaeus AP, Faict D. Bicarbonate and bicarbonate lactate peritoneal dialysis solutions for the treatment of infusion pain. *Kidney Int.* 1998 Apr;53(4):1061-7.

47. Montenegro J, Saracho R, Gallardo I, Martínez I, Muñoz R, Quintanilla N. Use of pure bicarbonate-buffered peritoneal dialysis fluid reduces the incidence of CAPD peritonitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Jun;22(6):1703-8. Epub 2007 Apr 3.
48. Ortiz A, Wieslander A, Linden T, Santamaria B, Sanz A, Justo P, Sanchez-Niño MD, Benito A, Kjellstrand P. 3,4-DGE is important for side effects in peritoneal dialysis what about its role in diabetes. *Curr Med Chem*. 2006;13(22):2695-702.
49. Justo P, Sanz AB, Egido J, Ortiz A. 3,4-Dideoxyglucosone-3-ene induces apoptosis in renal tubular epithelial cells *Diabetes*. 2005 Aug;54(8):2424-9
50. Santamaría B, Uceró AC, Reyero A, Selgas R, Ruiz-Ortega M, Catalán M, Egido J, Ortiz A. 3,4-Dideoxyglucosone-3-ene as a mediator of peritoneal demesothelization *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Oct;23(10):3307-15. Epub 2008 Jun 3.
51. Cooker LA, Choo CG, Luneburg P, Lamela J, Holmes CJ. Effect of icodextrin peritoneal dialysis solution on cell proliferation in vitro. *Adv Perit Dial*. 1999;15:17-20.
52. Frampton JE, Plosker GL. Icodextrin: a review of its use in peritoneal dialysis. *Drugs*. 2003;63(19):2079-105.
53. Taylor GS, Patel V, Spencer S, Fluck RJ, McIntyre CW. Long-term use of 1.1% amino acid dialysis solution in hypoalbuminemic continuous ambulatory peritoneal dialysis patients *Clin Nephrol*. 2002 Dec;58(6):445-50.
54. Jones M, Kalil R, Blake P, Martis L, Oreopoulos DG. Modification of an amino acid solution for peritoneal dialysis to reduce risk of acidemia *Perit Dial Int*. 1997 Jan-Feb; 17(1):66-71
55. Teehan BP, Schleifer CR, Brown JM, Sigler MH, Raimondo J. Urea kinetic analysis and clinical outcome on CAPD. A five year longitudinal study. *Adv Perit Dial*. 1990;6:181-5.
56. Arkouche W, Delawari E, My H, Laville M, Abdullah E, Traeger J. Quantification of adequacy of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 1993;13 Suppl 2:S215-8.
57. Burkart JM, Schreiber M, Korbet SM, Churchill DN, Hamburger RJ, Moran J, Soderbloom R, Nolph KD. Solute clearance approach to adequacy of peritoneal dialysis *Perit Dial Int*. 1996 Sep-Oct;16(5):457-70.
58. Adequacy of Dialysis and Nutrition in Continuous Peritoneal Dialysis Association with Clinical Outcomes *J Am Soc Nephrol*. 1996 Feb;7(2):198-207
59. U.S. Renal Data System. *USRDS 1995 Annual Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD
60. NFK-DOQI Clinical Practice Guidelines for adequacy in peritoneal dialysis adequacy. National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 1997 Sep;30(3 Suppl 2):S67-136.
61. 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 Mar;33(3):523-34.

62. Rocco M, Soucie JM, Pastan S, McClellan WM. Peritoneal dialysis adequacy and risk of death *Kidney Int.* 2000 Jul;58(1):446-57.
63. 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. 2001 *J Am Soc Nephrol.* 2001 Oct;12(10):2158-62.
64. 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 May;13(5):1307-20.
65. 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 randomized prospective study. *Kidney Int.* 2003 Aug;64(2):649-56
66. NFK-DOQI Clinical Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis Adequacy. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47(Suppl 4):S1
67. Stel VS, van de Luitgaarden MW, Wanner C, Jager KJ; on behalf of the European Renal Registry Investigators. The 2008 ERA-EDTA Registry Annual Report-a précis. *NDT Plus.* 2011 Feb;4(1):1-13. Epub 2010 Nov 19
68. Gentil MA, Carriazo A, Pavón MI, Rosado M, Castillo D, Ramos B, Algarra GR, Tejuca F, Bañasco VP, Milan JA. Comparison of survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hospital haemodialysis a multicentric study. *Nephrol Dial Transplant.* 19916(6)444-51.
69. F. Valdés, C Fernández Rivera, M Pérez Fontán, A. Rodríguez Carmona, T García Falcón, C. Tresancos. Determinantes precoces de supervivencia en HD hospitalaria y DP. *Nefrología* 1999
70. McDonald SP, Marshall MR, Johnson DW, Polkinghorne KR. Relationship between dialysis modality and mortality. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Jan;20(1):155-63. doi: 10.1681/ASN.2007111188. Epub 2008 Dec 17.
71. Weinhandl ED, Foley RN, Gilbertson DT, Arneson TJ, Snyder JJ, Collins AJ. Propensity-matched mortality comparison of incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2010 Mar;21(3):499-506. doi: 10.1681/ASN.2009060635. Epub 2010 Feb 4.
72. Mehrotra R, Chiu YW, Kalantar-Zadeh K, Bargman J, Vonesh E. Similar outcomes with hemodialysis and peritoneal dialysis in patients with end-stage renal disease. *Arch Intern Med.* 2011 Jan 24;171(2):110-8. doi: 10.1001/archinternmed.2010.352. Epub 2010 Sep 27.
73. Yeates K, Zhu N, Vonesh E, Trpeski L, Blake P, Fenton S. Hemodialysis and peritoneal dialysis are associated with similar outcomes for end-stage renal disease treatment in Canada. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Sep;27(9):3568-75. doi: 10.1093/ndt/gfr674. Epub 2012 Mar 5.
74. Vonesh EF, Moran J: Mortality in end-stage renal disease: A reassessment of differences between patients treated with hemodialysis and peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 10:354–365, 1999

75. Heaf JG, Løkkegaard H, Madsen M. Initial survival advantage of peritoneal dialysis relative to haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2002 Jan;17(1):112-7.
76. Jaar BG, Coresh J, Plantinga LC, Fink NE, Klag MJ, Levey AS, Levin NW, Sadler JH, Kliger A, Powe NR. Comparing the risk for death with peritoneal dialysis and hemodialysis in a national cohort of patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2005 Aug 2;143(3):174-83.
77. Quirós-Ganga PL, Remón-Rodríguez C. Achieving better results for peritoneal dialysis in recent years. *Nefrologia*. 2012;32(5):587-96. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2012.Jun.11456.
78. Xue JL, Everson SE, Constantini EG, Ebben JP, Chen SC, Agodoa LY, Collins AJ. Peritoneal and hemodialysis: II. Mortality risk associated with initial patient characteristics. *Kidney Int*. 2002 Feb;61(2):741-6.
79. 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 Jan;22(1):187-95. Epub 2006 Sep 23.
80. Rodríguez CR, Ganga PL, Cunquero JM, Ruiz SR, Fosalba NA, Fernández AR, Montserrat DT, Marengo FT, Huete MJ, Benavides EM, Burdiel LG, Girón FF, Camacho FJ. Peritoneal dialysis outcome. The Andalusian Registry Peritoneal Dialysis:1999-2008]. *Nefrologia*.2010;30 (1): 46-53.doi:10.3265/ Nefrologia. Pre 2010. Jan.10206.
81. Vonesh EF, Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ. Mortality studies comparing peritoneal dialysis and hemodialysis: what do they tell us? *Kidney Int Suppl*. 2006 Nov;(103):S3-11.
82. U.S. Renal Data System, *USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes. Bethesda, MD 2012.
83. Blake PG. Advantages and disadvantages of automated peritoneal dialysis compared to continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 1999;19 Suppl 2:S121-4.
84. Bro S, Bjorner JB, Tofte-Jensen P, Klem S, Almtoft B, Danielsen H, Meincke M, Friedberg M, Feldt-Rasmussen B. A prospective, randomized multicenter study comparing APD whit CAPD treatment. *Peritoneal Dialysis International* 1999 *Perit Dial Int*. 1999 Nov-Dec;19(6):526-33.
85. de Wit GA, Merkus MP, Krediet RT, de Charro FT. A comparison of quality of life of patients on automated and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2001 May-Jun;21(3):306-12.
86. Blake P, Burkart JM, Churchill DN, Daugirdas J, Depner T, Hamburger RJ, Hull AR, Korbet SM, Moran J, Nolph KD. Recommended clinical practices for maximizing peritoneal dialysis clearances *Perit Dial Int*. 1996 Sep-Oct;16(5):448-56.

87. Rocco MV, Flanigan MJ, Prowant B, Frederick P, Frankenfield DL. Cycler adequacy and prescription data in a national cohort sample: The 1997 core indicators report. Health Care Financing Administration Peritoneal Dialysis Core Indicators Study Group. *Kidney Int.* 1999 May;55(5):2030-9.
88. Pérez-Fontán M, Rodríguez-Carmona A. Comparing CAPD and automated peritoneal dialysis: where do solute transport issues stand? *Perit Dial Int.* 2007 Mar-Apr;27(2):162-6.
89. Struijk DG, Krediet RT. Sodium balance in automated peritoneal dialysis *Perit Dial Int.* 2000;20 Suppl 2:S101-5.
90. Aanen MC, Venturoli D, Davies SJ. A detailed analysis of sodium removal by peritoneal dialysis: comparison with predictions from the three-pore model of membrane function. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Jun;20(6):1192-200. Epub 2005 Apr 12.
91. Ortega O, Gallar P, Carreño A, Gutierrez M, Rodriguez I, Oliet A, Vigil A, Gimenez E. Peritoneal sodium mass removal in continuous ambulatory peritoneal dialysis and automated peritoneal dialysis: influence on blood pressure control. *Am J Nephrol.* 2001 May-Jun;21(3):189-93
92. Rodríguez-Carmona A, Fontán MP. Sodium removal in patients undergoing capd and automated peritoneal dialysis *Perit Dial Int.* 2002 Nov-Dec;22(6):705-13.
93. Rodriguez-Carmona A, Pérez-Fontán M, Garca-Naveiro R, Villaverde P, Peteiro J. Compared Time Profiles of Ultrafiltration, Sodium Removal, and Renal Function in Incident CAPD and Automated Peritoneal Dialysis Patients. *Am J Kidney Dis.* 2004 Jul;44(1):132-45.
94. Davison SN, Jhangri GS, Jindal K, Pannu N: Comparison of volume overload with cycler-assisted versus continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1044-1050
95. Oo TN, Roberts TL, Collins AJ. A comparison of peritonitis rates from the United States Renal Data System database: CAPD versus continuous cycling peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005 Feb;45(2):372-80.
96. de Fijter CW, Oe LP, Nauta JJ, van der Meulen J, Verbrugh HA, Verhoef J, Donker AJ. Clinical efficacy and morbidity associated with continuous cyclic compared with continuous ambulatory peritoneal dialysis *Ann Intern Med.* 1994 Feb 15;120(4):264-71.
97. Rodríguez-Carmona A, Pérez Fontán M, García Falcón T, Fernández Rivera C, Valdés F. A comparative analysis on the incidence of peritonitis and exit-site infection in capd and automated peritoneal dialysis *Perit Dial Int.* 1999 May-Jun;19(3):253-8.
98. Huang JW, Hung KY, Yen CJ, Wu KD, Tsai TJ. Comparison of infectious complications in peritoneal dialysis patients using either a twin-bag system or automates peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001 Mar;16(3):604-7
99. Basile C, De Padova F. Comparison of peritonitis incidence in CAPD and automated peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001 Sep;16(9):1957-8.

100. Guo A, Mujais S. Patient and technique survival on peritoneal dialysis in the United States. Evaluation in large incident cohorts *Kidney Int Suppl.* 2003 Dec;(88):S3-12.
101. 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 Apr;(108):S76-80.
102. Michels WM, Verduijn M, Boeschoten EW, Dekker FW, Krediet RT; NECOSAD Study Group. Similar Survival on Automated Peritoneal Dialysis and Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis in a Large Prospective Cohort *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 May;4(5):943-9. Epub 2009 Apr 8.
103. Johnson DW, Hawley CM, McDonald SP, Brown FG, Rosman JB, Wiggins KJ, Bannister KM, Badve SV. Superior survival of high transporters treated with automated versus continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Jun;25(6):1973-9. doi: 10.1093/ndt/gfp780. Epub 2010 Jan 22.
104. 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 Feb;73(4):480-8. Epub 2007 Nov 28.
105. Wang AY, Lai KN. The importance of residual renal function in dialysis patients. *Kidney Int.* 2006 May;69(10):1726-32.
106. 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 Dec;10(12):2295-305.
107. 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 Dec;34(6):1056-64.
108. 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 Jul-Aug;20(4):439-44.
109. 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 Aug;60(2):767-76
110. Termorshuizen F, Dekker FW, van Manen JG, Korevaar JC, Boeschoten EW, Krediet RT; NECOSAD Study Group. Relative contribution of residual renal function and different measures of adequacy to survival in hemodialysis patients. an analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD) 2 *J Am Soc Nephrol.* 2004 Apr;15(4):1061-70.
111. Foley RN, Murray AM, Li S, Herzog CA, McBean AM, Eggers PW, Collins AJ. Chronic Kidney Disease and the Risk for Cardiovascular disease, Renal Replacement, and Death in the United States Medicare Population, 1998 to 1999 *J Am Soc Nephrol.* 2005 Feb;16(2):489-95. Epub 2004 Dec 8.

112. Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Lui SF, Li PK, Sanderson JE. Inflammation, residual kidney function, and cardiac hypertrophy are interrelated and combine adversely to enhance mortality and cardiovascular death risk of peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Aug;15(8):2186-94
113. Menon MK, Naimark DM, Bargman JM, Vas SI, Oreopoulos DG. Long-term blood pressure control in a cohort of peritoneal dialysis patients and its association with residual renal function. *Nephrol Dial Transplant*. 2001 Nov;16(11):2207-13.
114. 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 Feb;20(2):396-403. Epub 2004 Jun 8.
115. Hain H, Kessel M. Aspects of new solutions for peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1987;2(2):67-72.
116. Kim SB, Yang WS, Park JS. Role of hypoalbuminemia in the genesis of cardiovascular disease in dialysis patients. *Perit Dial Int*. 1999; 19 Suppl 2:S144-9.
117. Ando M, Iwata A, Ozeki Y, Tsuchiya K, Akiba T, Nihei H. Circulating platelet-derived microparticles with procoagulant activity may be a potential cause of thrombosis in uremic patients. *Kidney Int*. 2002 Nov;62(5):1757-63.
118. Burkart J. Metabolic consequences of peritoneal dialysis. *Semin Dial*. 2004 Nov-Dec;17(6):498-504.
119. Liu J, Rosner MH. Lipid abnormalities associated with end-stage renal disease. *Semin Dial*. 2006 Jan-Feb;19(1):32-40.
120. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2001 Oct;38(4):938-42.
121. Rocco MV, Paranandi L, Burrowes JD, Cockram DB, Dwyer JT, Kusek JW, Leung J, Makoff R, Maroni B, Poole D. Poole Nutritional status in the HEMO Study cohort at baseline. *Hemodialysis*. *Am J Kidney Dis*. 2002 Feb;39(2):245-56
122. Wang AY, Wang M, Woo J, Law MC, Chow KM, Li PK, Lui SF, Sanderson JE. A novel association between residual renal function and left ventricular hypertrophy in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int*. 2002 Aug;62(2):639-47
123. Wang AY, Sea MM, Tang N, Sanderson JE, Lui SF, Li PK, Woo J. Resting Energy Expenditure and Subsequent Mortality Risk in Peritoneal Dialysis Patients *J Am Soc Nephrol*. 2004 Dec;15(12):3134-43.
124. Blumenkrantz MJ, Gahl GM, Kopple JD, Kamdar AV, Jones MR, Kessel M, Coburn JW. Protein losses during peritoneal dialysis. *Kidney Int*. 1981 Apr;19(4):593-602
125. Hung AM, Young BS, Chertow GM. The decline in residual renal function in hemodialysis is slow and age dependent. *Hemodial Int*. 2003 Jan 1;7(1):17-22
126. Perl J, Bargman JM. The Importance of Residual Kidney Function for Patients on Dialysis *Am J Kidney Dis*. 2009 Jun;53(6):1068-81. Epub 2009 Apr 25.

127. Moist LM, Port FK, Orzol SM, Young EW, Ostbye T, Wolfe RA, Hulbert-Shearon T, Jones CA, Bloembergen WE. Predictors of loss of residual renal function among new dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2000 Mar;11(3):556-64.
128. Misra M, Vonesh E, Van Stone JC, Moore HL, Prowant B, Nolph KD. Effect of cause and time of dropout on the residual GFR: A comparative analysis of the decline of GFR on diaysis *Kidney Int*. 2001 Feb;59(2):754-63.
129. Jansen MA, Hart AA, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, Kradiet RT; NECOSAD Study Group. Predictor of the rate of decline of residual renal function in incident dialysis patiens. *Kidney Int*. 2002 Sept;62(3):1046-53.
130. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, Tighiouart H, Djurdjev O, Naimark D, Levin A, Levey AS. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA*. 2011 Apr 20;305(15):1553-9. Epub 2011 Apr 11.
131. Liao CT, Chiao CC, Huang JW, Hung KY, Chuang HF, Chen YM, Wu KD, Tsai TJ: Predictors of faster decline of residual renal function in taiwanese peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2008; 28 (supl. 3): S191-S195
132. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, Kusek JW, Rogers NL, Teschan PE. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int*. 1997 Jun;51(6):1908-19
133. Holley JL, Aslam N, Bernardini J, Fried L, Piraino B. The influence of demographic factor and modality on loss of residual renal function in incident peritoneal dialysis patients. *Peritoneal Dialysis International* 2001 *Perit Dial Int*. 2001 May-Jun;21(3):302-5
134. Tian SL, Tian XK, Han QF, Axelsson J, Wang T. Presence of peripheral arterial disease predicts loss of residual renal function in incident CAPD patients *Perit Dial Int*. 2012 Jan-Feb;32(1):67-72. Epub 2011 Apr 30.
135. Medcalf JF, Harris KP, Walls J. Role of diuretics in the preservation of residual renal function in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney International* 2001 *Kidney Int*. 2001 Mar;59(3):1128-33.
136. Li PK, Chow KM, Wong TY, Leung CB, Szeto CC. Effects of an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor on Residual renal function in patients receiving peritoneal dialysis *Ann Intern Med*. 2003 Jul 15;139(2):105-12.
137. Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S, Okada H, Nakamoto H. Effects of an Angiotensin II Receptor Blocker, Valsartan, on Residual renal function on patientes on CAPD *Am J Kidney Dis*. 2004 Jun;43(6):1056-64.
138. Siva B, Hawley CM, McDonald SP, Brown FG, Rosman JB, Wiggins KJ, Bannister KM, Johnson DW. Pseudomonas Peritonitis in Australia Predictors, Treatment,and Outcomes in 191 Cases *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 May;4(5):957-64. Epub 2009 Apr 30.
139. Chen LF, Kaye D. Current use for old antibacterial agents: polymyxins, rifamycins, and aminoglycosides. *Infect Dis Clin North Am*. 2009 Dec;23(4):1053-75, x. doi: 10.1016/j.idc.2009.06.004

140. Shemin D, Maaz D, St Pierre D, Kahn SI, Chazan JA. Effect of aminoglycoside use on residual renal function in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1999 Jul;34(1):14-20.
141. 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 Jul-Aug;20(4):396-411.
142. Singhal MK, Bhaskaran S, Vidgen E, Bargman JM, Vas SI, Oreopoulos DG. Rate of decline of residual renal function in patients on continuous peritoneal dialysis and factors affecting it. *Perit Dial Int.* 2000 Jul-Aug;20(4):429-38.
143. Baker RJ, Senior H, Clemenger M, Brown EA. Empirical Aminoglycosides for Peritonitis Do Not Affect Residual renal function *Am J Kidney Dis.* 2003 Mar;41(3):670-5.
144. Lui SL, Cheng SW, Ng F, Ng SY, Wan KM, Yip T, Tse KC, Lam MF, Lai KN, Lo WK. Cefazolin plus netilmicin versus cefazolin plus ceftazidime for treating CAPD peritonitis Effect on residual renal function *Kidney Int.* 2005 Nov;68(5):2375-80
145. Badve SV, Hawley CM, McDonald SP, Brown FG, Boudville NC, Wiggins KJ, Bannister KM, Johnson DW. Use of aminoglycosides for peritoneal dialysis-associated peritonitis does not affect residual renal function. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Jan;27(1):381-7. Epub 2011 Jun 1.
146. Dittrich E, Puttinger H, Schillinger M, Lang I, Stefenelli T, Hörl WH, Vychytil A. Effect of radio contrast media on residual renal function in peritoneal dialysis patients. A prospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 May;21(5):1334-9. Epub 2005 Jul 26.
147. Moranne O, Willoteaux S, Pagniez D, Dequiedt P, Boulanger E. Effect of iodinated contrast agents on residual renal function in PD patients *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Apr;21(4):1040-5. Epub 2005 Dec 13.
148. Witowski J, Korybalska K, Wisniewska J, Breborowicz A, Gahl GM, Frei U, Passlick-Deetjen J, Jörres A. Effect of Glucose Degradation Products on Human Peritoneal Mesothelial Cell Function *J Am Soc Nephrol.* 2000 Apr;11(4):729-39.
149. Williams JD, Topley N, Craig KJ, Mackenzie RK, Pischetsrieder M, Lage C, Passlick-Deetjen J; Euro Balance Trial Group The Euro-Balance Trial The effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (balance) on the peritoneal membrane *Kidney Int.* 2004 Jul;66(1):408-18.
150. Kim S, Oh J, Kim S, Chung W, Ahn C, Kim SG, Oh KH. Benefits of biocompatible PD fluid for preservation of residual renal function in incident CAPD patients: a 1-year study. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Sep;24(9):2899-908. Epub 2009 Mar 3.
151. Fan SL, Pile T, Punzalan S, Raftery MJ, Yaqoob MM. Randomized controlled study of biocompatible peritoneal dialysis solutions. effect on residual renal function *Kidney Int.* 2008 Jan;73(2):200-6. Epub 2007 Oct 3.

152. Szeto CC, Chow KM, Lam CW, Leung CB, Kwan BC, Chung KY, Law MC, Li PK. Clinical biocompatibility of a neutral peritoneal dialysis solution with minimal glucose-degradation products-a 1-year randomized control trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Feb;22(2):552-9. Epub 2006 Sep 27.
153. Johnson DW, Brown FG, Clarke M, Boudville N, Elias TJ, Foo MW, Jones B, Kulkarni H, Langham R, Ranganathan D, Schollum J, Suranyi MG, Tan SH, Voss D; the balANZ Trial Investigators. The Effects of Biocompatible Compared with Standard Peritoneal Dialysis Solutions on Peritonitis Microbiology, Treatment, and Outcomes: the balANZ Trial. *Perit Dial Int*. 2012 Sept;32(5): 497-506
154. Lee HY, Park HC, Seo BJ, Do JY, Yun SR, Song HY, Kim YH, Kim YL, Kim DJ, Kim YS, Ahn C, Kim MJ, Shin SK. Superior patient survival for continuous ambulatory peritoneal dialysis patients treated with a peritoneal dialysis fluid with neutral pH and low glucose degradation product concentration (Balance). *Perit Dial Int*. 2005 May-Jun;25(3):248-55.
155. Han SH, Ahn SV, Yun JY, Tranaeus A, Han DS. Mortality and technique failure in peritoneal dialysis patients using advanced peritoneal dialysis solutions. *Am J Kidney Dis*. 2009 Oct; 54(4):711-20. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.05.014. Epub 2009 Jul 19.
156. Feldman L, Shani M, Efrati S, Beberashvili I, Yakov-Hai I, Abramov E, Sinuani I, Rosenberg R, Weissgarten J. N-Acetylcysteine Improves Residual Renal Function in peritoneal dialysis patients. a pilot study *Perit Dial Int*. 2011 Sep-Oct;31(5):545-50. Epub 2010 Aug 12.
157. Park JT, Kim DK, Chang TI, Kim HW, Chang JH, Park SY, Kim E, Kang SW, Han DS, Yoo TH. Uric acid is associated with the rate of residual renal function decline in peritoneal dialysis patients *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Nov;24(11):3520-5. Epub 2009 Jun 2.
158. Qi H, Xu C, Yan H, Ma J. Comparison of icodextrin and glucose solutions for long dwell exchange in peritoneal dialysis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Perit Dial Int*. 2011 Mar-Apr;31(2):179-88. doi: 10.3747/pdi.2009.00264. Epub 2010 Nov 30.
159. Pergola PE, Raskin P, Toto RD, Meyer CJ, Huff JW, Grossman EB, Krauth M, Ruiz S, Audhya P, Christ-Schmidt H, Wittes J, Warnock DG; BEAM Study Investigators. Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2011 Jul 28;365(4):327-36. Epub 2011 Jun 24.
160. McIntyre CW. Bimodal dialysis: an integrated approach to renal replacement therapy. *Perit Dial Int*. 2004 Nov-Dec;24(6):547-53.
161. Lysaght MJ, Vonesh EF, Gotch F, Ibels L, Keen M, Lindholm B, Nolph KD, Pollock CA, Prowant B, Farrell PC. The influence of dialysis treatment modality on the decline of remaining renal function. *ASAIO Trans*. 1991 Oct-Dec;37(4):598-604.
162. Marrón B, Remón C, Pérez-Fontán M, Quirós P, Ortíz A. Benefits of preserving residual renal function in peritoneal dialysis. *Kidney Int Suppl*. 2008 Apr; (108): S42-51.

163. Lang SM, Bergner A, Töpfer M, Schiff H. Preservation of residual renal function in dialysis patients: effects of dialysis-technique-related factors. *Perit Dial Int.* 2001 Jan-Feb;21(1):52-7
164. Hartmann J, Fricke H, Schiff H. Biocompatible membranes preserve residual renal function in patients undergoing regular hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 1997 Sep;30(3):366-73.
165. McKane W, Chandna SM, Tattersall JE, Greenwood RN, Farrington K. Identical decline of residual renal function in high-flux biocompatible hemodialysis and CAPD. *Kidney Int.* 2002 Jan;61(1):256-65.
166. Schiff H, Lang SM, Fischer R. Ultrapure dialysis fluid slows loss of residual renal function in new dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002 Oct;17(10):1814-8.
167. Perl J, Bargman JM, Davies SJ, Jassal SV. Clinical outcomes after failed renal transplantation-does dialysis modality matter? *Semin Dial.* 2008 May-Jun;21(3):239-44.
168. Pérez Fontán MP, Rodríguez-Carmona A, García Falcón T, Moncalián J, Oliver J, Valdés F. Renal transplantation in patients undergoing chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 1996 Jan-Feb; 16(1):48-51.
169. Maiorca R, Sandrini S, Cancarini GC, Camerini C, Scolari F, Cristinelli L, Filippini M. Kidney transplantation in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 1994;14 Suppl 3:S162-8.
170. Chalem Y, Ryckelynck JP, Tuppin P, Verger C, Chauvé S, Glotz D; French Collaborative Group. Access to, and outcome of, renal transplantation according to treatment modality of end-stage renal disease in France. *Kidney Int.* 2005 Jun;67(6):2448-53.
171. Davies SJ. Peritoneal dialysis in the patient with a failing renal allograft. *Perit Dial Int.* 2001;21 Suppl 3:S280-4.
172. 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 Jun;21(6):1669-74. Epub 2006 Feb 9.
173. Goldfarb-Rumyantzev AS, Hurdle JF, Scandling JD, Baird BC, Cheung AK. The role of pretransplantation renal replacement therapy modality in kidney allograft and recipient survival. *Am J Kidney Dis.* 2005 Sep;46(3):537-49.
174. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation.* 2002 Nov 27;74(10):1377-81.
175. Rao PS, Schaubel DE, Jia X, Li S, Port FK, Saran R. Survival on dialysis post-kidney transplant failure results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis.* 2007 Feb;49(2):294-300.
176. Lok CE, Walele A, Bargman JM. Continued transplant immunosuppression may prolong survival after return to peritoneal dialysis: results of a decision analysis. *Am J Kidney Dis.* 2002 Jul;40(1):178-83

177. Andrews PA, Warr KJ, Hicks JA, Cameron JS. Impaired outcome of continuous ambulatory peritoneal dialysis in immunosuppressed patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1996 Jun;11(6):1104-8.
178. Hiroshige K, Yuu K, Soejima M, Takasugi M, Kuroiwa A. Rapid decline of residual renal function in patients on automated peritoneal dialysis FRR in DPA patients. *Peritoneal Dialysis International-1996*. *Perit Dial Int*. 1996 May-Jun;16(3):307-15
179. Hufnagel G, Michael C, Queffeuilou G, Skhiri H, Damieri H, Mignon F. The influence of automated peritoneal dialysis on the decrease in residual renal function. *Nephrol Dial Transplant*. 199 May;14(5):1224-8
180. Hidaka H, Nakao T. Preservation of residual renal function and factors affecting its decline in patients on peritoneal dialysis *Nephrology (Carlton)*. 2003 Aug;8(4):184-91
181. Michels WM, Verduijn M, Grootendorst DC, le Cessie S, Boeschoten EW, Dekker FW, Kradiet RT; NECOSAD study group. Decline in residual renal function in automated compared with Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis, *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 Mar;6(3):537-42. E`pub 2011 Mar 10.
182. Rodríguez AM, Díaz NV, Cubillo LP, Plana JT, Riscos MA, Delgado RM, Herrera CM, Ribes EA, Molina FT, Heras MM, González AT, Cantón CG, Fernández AR, Laborda EB, Zurita MN, Girón FF, Santana PS. Automated peritoneal dialysis: a Spanish multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*. 1998 Sep;13(9):2335-40.
183. Johnson DW, Mudge DW, Sturtevant JM, Haley CM, Campbell SB, Isabel NM, Hollett P. Predictors of decline of residual renal function in new peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2003 May-Jun; 23(3):276-83
184. Crossen TT, Usvyat L, Kotanko P, van der Sande FM, Kooman JP, Carter M, Leunissen KM, Levin NW. Comparison of outcomes on continuous ambulatory peritoneal dialysis versus automated peritoneal dialysis: Results form a USA database. *Peritoneal Dialysis international 2011*. *Perit Dial Int*. 2011 Nov-Dec;31(6):679-84. Epub 2010 Sep 9
185. Rabindranath KS, Adams J, Ali TZ, MacLeod AM, Vale L, Cody J, Wallace SA, Daly C. Continuous ambulatory peritoneal dialysis versus automated peritoneal dialysis for end-stage renal disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;(2):CD006515
186. Iles-Smith H, Curwell J, Gokal R. Comparative evaluation of CAPD and PD-plus effectiveness. *Edtna-Erca Journal* 1999;25(3):27-9. 10786491
187. *Guías de Práctica Clínica en Diálisis Peritoneal*. Sociedad Española de Nefrología Octubre 2005
188. Johnson D, Brown F, Lammi H, Walker. The CARI guidelines. *Dialysis adequacy (PD) guidelines*. *Nephrology (Carlton)*. 2005 Oct;10 Suppl 4:S81-107

189. 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 Dec;20 Suppl 9:ix24-ix27.
190. Wai-Kei Lo, Joanne M. Bargman, John Burkart, Raymond T. Krediet, Carol Pollock, Hideki Kawanishi and Peter G. Blake, for the ISPD Adequacy of Peritoneal Dialysis Working Group. ISPD GUIDELINES/RECOMMENDATIONS. Peritoneal Dialysis International, Vol. 26, pp. 520–522
191. Peritoneal Dialysis Adequacy Work Group. Clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy. *Am J Kidney Dis*. 2006 Jul;48 Suppl 1:S98-129.
192. Clinical practice recommendations for peritoneal dialysis adequacy. *Am J Kidney Dis*. 2006 Jul;48 Suppl 1:S130-58.
193. Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, Van Manen JG, Boeschoten EW, Krediet RT; Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis Study Group. Hemodialysis and peritoneal dialysis: comparison of adjusted mortality rates according to the duration of dialysis: analysis of The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis 2. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Nov;14(11):2851-60.
194. 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*. 2009 Sep;24(9):2909-14. Epub 2009 Feb 18.
195. Mehrotra R, Chiu YW, Kalantar-Zadeh K, Vonesh E: The outcomes of continuous ambulatory peritoneal dialysis and automated peritoneal dialysis are similar. *Kidney Int* 2009; 76: 97-107
196. Lobbedez T, Verger C, Ryckelynck JP, Fabre E, Evans D. Is assisted peritoneal dialysis associated with technique survival when competing events are considered? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Apr; 7(4):612-8.
197. Selby NM, Fonseca S, Hulme L, Fluck RJ, Taal MW, McIntyre CW. Automated peritoneal dialysis has significant effects on systemic hemodynamics. *Perit Dial Int*. 2006 May-Jun;26(3):328-35.
198. Ivarsen P, Povlsen JV, Jensen JD: Increasing fill volume reduces cardiac performance in peritoneal dialysis. *Nephrol, Dial & Transplant* 2007; 22: 2999-3004
199. Demetriou D, Habicht A, Schillinger M, Hörl WH, Vychytil A: Adequacy of automated peritoneal dialysis with and without manual daytime exchange: A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2006; 70: 1649-1655
200. Madar H, Korzets A, Ori Y, Herman M, Levy-Drummer RS, Gafter U, Chagnac A. Residual Renal Function in Peritoneal Dialysis After Renal Transplant Failure. *Perit Dial Int*. 2010 Jul-Aug;30(4):470-4.
201. 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 Sep;14(9):2338-44.

202. Yoon HE, Chang YK, Shin SJ, Choi BS, Kim BS, Park CW, Song HC, Yoon SA, Jin DC, Kim YS. Benefits of a continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) technique with one icodextrin-containing and two biocompatible glucose-containing dialysates for preservation of residual renal function and biocompatibility in incident CAPD patients. *J Korean Med Sci.* 2014 Sep;29(9):1217-25. doi: 10.3346/jkms.2014.29.9.1217. Epub 2014 Sep 2.
203. Awuah KT, Gorban-Brennan N, Yalamanchili HB, Finkelstein FO. Patients initiating peritoneal dialysis started on two icodextrin exchanges daily. *Adv Perit Dial.* 2013;29:1-3
204. Zhang L, Zeng X, Fu P, Wu HM. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for preserving residual kidney function in peritoneal dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 23;6:CD009120. doi: 10.1002/14651858.CD009120.pub2.
205. Haag-Weber M, Krämer R, Haake R, Islam MS, Prischl F, Haug U, Nabut JL, Deppisch R: Low-GDP fluid (Gambrosol trio) attenuates decline of residual renal function in PD patients: a prospective randomized study. *Nephrol, Dial & Transplant* 2010; 25: 2288-2296
206. Lui SL, Yung S, Yim A, Wong KM, Tong KL, Wong KS, Li CS, Au TC, Lo WK, Ho YW, Ng F, Tang C, Chan TM. A combination of biocompatible peritoneal dialysis solutions and residual renal function, peritoneal transport, and inflammation markers: a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2012 Dec;60(6):966-75. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.05.018. Epub 2012 Jul 25.
207. Cho Y, Johnson DW, Badve SV, Craig JC, Strippoli GF, Wiggins KJ. The impact of neutral-pH peritoneal dialysates with reduced glucose degradation products on clinical outcomes in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2013 Nov;84(5):969-79
208. M. Pérez Fontán, A. Rodríguez-Carmona, T. García Falcón. ¿Cuándo iniciar diálisis peritoneal y hemodiálisis? *Nefrología Sup Ext* 2011;2(5):12-9
209. Grootendorst DC, Michels WM, Richardson JD, Jager KJ, Boeschoten EW, Dekker FW, Krediet RT; NECOSAD Study Group The MDRD formula does not reflect GFR in ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Jun;26(6):1932-7. doi: 10.1093/ndt/gfq667. Epub 2010 Nov 5.
210. Bieber SD, Burkart J, Golper TA, Teitelbaum I, Mehrotra R. Comparative outcomes between continuous ambulatory and automated peritoneal dialysis: a narrative review. *Am J Kidney Dis.* 2014 Jun; 63(6):1027-37. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.11.025. Epub 2014 Jan 11.
211. Mujais S, Story K. Peritoneal dialysis in the US: evaluation of outcomes in contemporary cohorts. *Kidney Int Suppl.* 2006 Nov;(103):S21-6
212. 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 May-Jun;25(3):274-84.
213. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.