



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MEXICO**

CURSO DE POSGRADO DE NEFROLOGIA
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN
DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA Y METABOLISMO
MINERAL

**FACTORES PREDICTORES DE SOBREVIVENCIA
EN HEMODIÁLISIS:
EXPERIENCIA EN EL CENTRO DE
ASISTENCIA RENAL (CARE)**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

PRESENTA:
CARLOS MAURICIO PAREDES FERNÁNDEZ

TUTOR: RICARDO CORREA ROTTER
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN

MÉXICO, D.F. AGOSTO DEL 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Con sincera admiración y aprecio deseo expresar
mi agradecimiento al Dr. Ricardo Correa Rotter:
Maestro, mentor y amigo...

Oh, agotadora condición humana,
nacida bajo una ley, destinada a cumplir otra;
engendada con una vanidad que no obstante se le prohíbe,
concebida enferma y a la que se le ordena vivir sana.

Fulke Greville, Mustapha

Animula vagula, blandula hospes comesque
corporis, ¿quae nunc abilis? In loca pallidula,
rigida, nudula, nec, ut soles, dabis iocos.

Publius Aelius Hadrianus

Para tí, mí alma...

INDICE

	Página
Resumen.....	6
I. Introducción.....	8
II. Justificación.....	27
III. Objetivo.....	27
IV. Metodología.....	27
A) Diseño.....	27
B) Población.....	28
C) Criterios de inclusión.....	28
D) Criterios de exclusión.....	28
E) Variables.....	28
V. Resultados.....	34
VI. Discusión.....	43
VII. Conclusiones.....	47
VIII. Bibliografía.....	48

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La supervivencia es el principal indicador de la calidad de la terapia sustitutiva de la función renal. Una serie de factores demográficos, raciales, comorbilidades y alteraciones de laboratorio pueden influir en la supervivencia observada en esta población que, según datos de la USRDS (United States Renal Data Services) es 6.3 a 8.2 veces mayor que la observada en la población general.

OBJETIVO. Evaluar la mortalidad global y por subgrupos en nuestra cohorte y los predictores asociados con ese fenómeno.

MATERIAL Y METODOS. Estudio retrospectivo. Incluimos pacientes que ingresaron entre enero de 2009 y junio de 2012, que contaran con al menos 6 meses de seguimiento, con los datos de laboratorio y otros indicadores necesarios para el análisis, género indistinto, entre 18-85 años de edad. Empleamos estadística descriptiva. Para analizar supervivencia empleamos curvas de Kaplan Meier (con log Rank para diferencias entre subgrupos) así como el modelo de riesgo proporcional de Cox para analizar el riesgo de muerte por estratos. Para el análisis empleamos Medcalc versión 13. P significativa < 0.05.

RESULTADOS. Obtuvimos datos de 474 pacientes. La mayoría eran varones (288, 60.8%) y el 25.5% eran diabéticos. Las otras principales causas de enfermedad renal crónica (ERCT) fueron de origen desconocido (16.6%) y asociada a insuficiencia renal aguda (12.8%). El principal tipo de AV fue un catéter (412, 86.9%). Otros datos basales relevantes se exhiben en el cuadro 1. La mediana de seguimiento fue 22.5 meses (rango 6.3 a 55.3 meses) con un tiempo de seguimiento acumulado de 11646.3 meses. La mortalidad global fue del 27.4% con una supervivencia a 48 meses del 61.6%.

Empleando curvas de Kaplan Meier apreciamos que los principales factores de riesgo para peor sobrevida eran tener un catéter como AV (RR 5.0, IC 95% 1.5-3.3, $p=0.004$), ser diabético (RR 2.23, IC 95% 1.5-3.3, $p<0.0001$) y edad mayor a 60 años (RR 1.72, IC 95% 1.1-2.6, $p=0.002$). Otros factores asociados significativamente con menor sobrevida incluyeron género femenino (RR 1.4 e IC 95% 1.0-2.0, $p=0.03$) así como creatinina, albúmina y calcio séricos menores al percentil 75% de las observaciones (12 mg/dL, 3.9 g/dL y 9.4 mg/dL, respectivamente) y sodio menor al percentil 25% de las observaciones (137 mmol/L). En el modelo proporcional de Cox los principales factores predictores fueron el tipo de acceso vascular (AV, RR para FAV 0.19-IC 95% 0.07-0.5, $p=0.001$), y tener diabetes mellitus (DM, RR 1.9-IC 95% 1.9-2.8, $p=0.0005$). Otros predictores incluyeron edad, albúmina, creatinina < 12 mg/dL y sodio < 137 mmol/L.

CONCLUSIONES. Obtuvimos una sobrevida comparable con la reportada en otras instituciones internacionales. Los datos sugieren que en nuestra población existe una diferencia de mortalidad atribuible a género (peor en mujeres), tipo de AV (peor en catéteres vs fistulas) y edad (a mayor edad peor sobrevida). En el caso particular del AV la diferencia se tornó más notoria a partir del primer año de seguimiento. De todos los factores predictores identificados por Kaplan Meier los más robustos en ser corroborados por el modelo proporcional de Cox al ajustar para múltiples covariables fueron tener DM y el tipo de AV.

I. INTRODUCCIÓN

Mortalidad en enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en tratamiento con hemodiálisis (HD): análisis de los factores de riesgo

A pesar de una serie de avances y desarrollos técnicos en la provisión de sustitución de la función renal mediante HD, la mortalidad de este grupo de pacientes sigue siendo muy superior a la observada en la población general. En mayores de 30 años se aprecia un incremento del 400% de la mortalidad ajustada para la edad, mientras que en mayores de 65 años el riesgo promedio es seis veces mayor. Las principales causas de este exceso de mortalidad son los eventos cardiovasculares y las complicaciones infecciosas. En pacientes entre 45 y 64 años se observa una mortalidad 3 veces mayor respecto a los controles⁽¹⁾. La mortalidad atribuible a hemodiálisis es significativamente mayor durante el primer año de la terapia⁽²⁾. En la descripción del riesgo de muerte de pacientes en hemodiálisis se pueden mencionar factores de riesgo comunes a la población general (como edad, tabaquismo y presencia de comorbilidades) así como otros factores de riesgo exclusivos de esta población como raza blanca, hipotensión, hipoalbuminemia, desórdenes del metabolismo mineral, calcificación vascular y referencia tardía al nefrólogo entre otros. Plantinga y cols.⁽³⁾ analizaron la importancia de una serie de factores de riesgo tanto basalmente como de manera subsecuente en la población del estudio CHOICE (767 en HD y 274 en diálisis peritoneal) seguidos de 1995 a 1998 para comparar que factores de riesgo participan en el riesgo de mortalidad en aquellos que sobreviven ≥ 4 años versus sus contrapartes con sobrevividas menores. Adicionalmente este grupo analizó los cambios que sufren los factores de riesgo basales con el tiempo. Estos investigadores hallaron que el 35% de su población sobrevivió al menos 4 años. Estos supervivientes a largo plazo eran más jóvenes

(basalmente), con más frecuencia no blancos y preferentemente recibían HD en lugar de DP. Además era menos factible que contaran con historia de enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular periférica, diabetes, tabaquismo o comorbilidades basales. Otras características relevantes de esta población incluían mayor índice de masa corporal (IMC), presión arterial sistémica (TAS), albúmina sérica, creatinina sérica y producto calcio-fósforo basales, así como menores niveles de proteína C reactiva. En el subgrupo que sobrevivió más de 6 años no se apreció que el tabaquismo, IMC, TAS y producto Ca-P persistieran asociados con el riesgo de muerte. Al distinguir *factores basales asociados con supervivencia a largo plazo* se observó que pacientes añosos, blancos, sin trabajo e hipoalbuminémicos tenían menores opciones de sobrevivir. Un mayor riesgo de muerte se relacionó con menor IMC, mayor nivel de creatinina y mayor nivel de proteína C reactiva (en este caso RR 0.79 – IC 95% 0.69 a 0.91). Por otra parte al dividir el *análisis por intervalos anuales* la edad persistió como factor de riesgo a todo lo largo del seguimiento, mientras que la comorbilidad basal y la hipotensión fueron factores de riesgo tempranos y ser de raza blanca uno tardío. Niveles bajos de albúmina sérica se asociaron con riesgo de muerte durante los tres primeros años de seguimiento y al ser actualizados en cada período de seguimiento. En muchos casos la asociación con riesgo dejaba de ser relevante por la selección de pacientes que fallecían en los períodos previos (por ejemplo, a consecuencia de bajos niveles de tensión arterial o comorbilidad basal) dejando para el análisis subsecuentes a los verdaderos supervivientes (es decir, aquellos pacientes en mejores condiciones). En conclusión este estudio sugirió que los supervivientes a largo plazo pueden tener distintos factores de riesgo para mortalidad que los pacientes en las fases más tempranas de ERCT (como la raza versus TA), mientras que otros factores pueden permanecer constantes en el tiempo (como edad, comorbilidades y nivel de albúmina sérica).

Los pacientes con ERCT tienen una prevalencia considerablemente mayor de enfermedad cardiovascular (40% vs 10%) e hipertrofia ventricular izquierda (75% vs 20%) que la población general ⁽⁴⁾. La muerte cardiovascular prematura explica el deceso de >50% de los pacientes con enfermedad renal crónica. Para justificar esta asociación se ha sugerido que los pacientes urémicos están sometidos a un proceso de aterosclerosis acelerada cuyas causas íntimas aún no han sido establecidas por completo^(5,6). Una serie de factores de riesgo tradicionales y no tradicionales contribuyen al desarrollo de la aterogénesis y finalmente a cardiopatía y muerte cardiovascular.

Factores de riesgo tradicionales

A) Edad, género y tabaquismo: La edades de aparición de aterogénesis enfermedad cardiovascular y de inicio de terapia de reemplazo de la función renal (TRR) coinciden. Según datos estadounidenses, la edad promedio de inicio de diálisis es > 60 años de edad, y el riesgo de muerte aumenta un 3% por cada año adicional. En pacientes renales que requieren procedimientos de revascularización coronaria la edad avanzada fue uno de los predictores más poderosos de muerte cardíaca ⁽⁶⁾. El género masculino es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular tanto en la población general como en pacientes renales. Jungers y cols. ⁽⁷⁾, describieron una incidencia de infarto agudo de miocardio 2.5 veces mayor en varones con enfermedad renal crónica que en mujeres. Esta relación tiende a diluirse en mujeres posmenopáusicas. A pesar de que las tasas de supervivencia parecen ser similares entre varones y mujeres con ERCT se ha apreciado un mejor desenlace de mujeres inflamadas versus sus contrapartes masculinos ⁽⁸⁾.

El tabaquismo es un riesgo establecido para la progresión de enfermedad renal. En la población con ERCT se ha observado que los fumadores y exfumadores tienen una mortalidad significativamente mayor luego de un seguimiento de nueve años ⁽⁹⁾.

B) Diabetes mellitus: Este padecimiento es tanto la causa más importante de ERCT como un factor de riesgo establecido para muerte cardiovascular. Según Cheung y cols. ⁽¹⁰⁾ la DM está asociada con un incremento de 65% de la probabilidad de tener enfermedad arterial coronaria y un riesgo 3.6 veces mayor de desarrollar enfermedad vascular periférica. Las razones para explicar el elevado riesgo CV de los pacientes diabéticos son multifactoriales e incluyen asociación con dislipidemia, hipertensión, desnutrición, inflamación, estrés oxidativo y acumulación de productos avanzados de glucosilación así como la participación de otros factores de riesgo no tradicionales ^(11, 12).

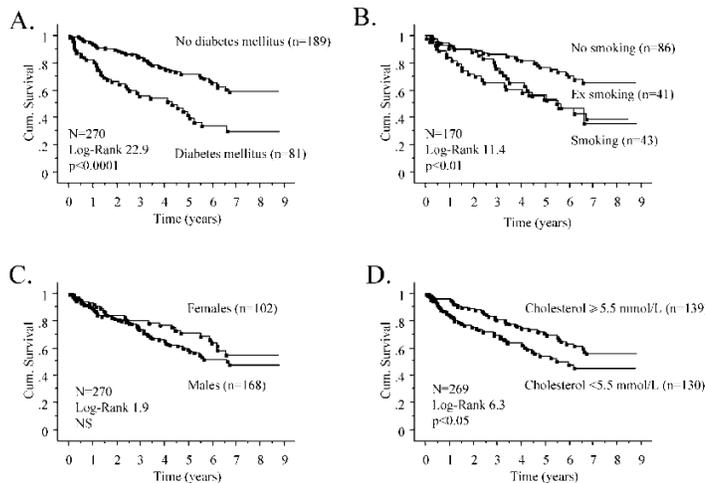


Figura 1. Factores de riesgo tradicionales y sobrevida en hemodiálisis.

C) Hipertensión Arterial Sistémica: También es un factor de riesgo para desarrollo de ERC que puede desempeñar un importante papel en el desarrollo de aterogénesis al provocar disfunción endotelial. El control de la TAS en pacientes renales es inadecuado. Según el USRDS Waves 3 and 4 Study, más del 50% de los pacientes en HD necesitan antihipertensivos y tanto los valores de TA pre y post diálisis tienen asociación independiente con la mortalidad ⁽¹³⁾. Foley y cols. ⁽¹⁴⁾ hallaron que aún la hipertensión moderada empeoraba los desenlaces clínicos y ecocardiográficos en 432 pacientes con ERCT, sobretodo en los que tenían antecedente de cardiopatía.

D) Dislipidemia: La dislipidemia renal está asociada con enfermedad vascular y se caracteriza por un perfil alterado de apolipoproteínas con decremento de las ApoA e incremento de las ApoB. Otros cambios incluyen incremento de los triglicéridos, niveles de colesterol total generalmente normales o incluso bajos y reducción de colesterol HDL con incremento de la fracción LDL ⁽¹⁵⁾. Por otra parte, también se aprecia incremento de los niveles de lipoproteína (a) que se asocia con mayor mortalidad CV tanto en HD como en diálisis peritoneal ⁽¹⁶⁾. Una observación relevante es el hecho de que son los bajos niveles de colesterol en el paciente en HD los que se asocian con peores desenlaces ^(17,18). A este respecto es importante mencionar el resultado del estudio AURORA, estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y prospectivo realizado en un total de 2776 pacientes de 50 a 80 años de edad sometidos a HD de mantenimiento que recibían 10 mg diarios de rosuvastatina o placebo. Al final del seguimiento y pesar de una efectiva reducción de los niveles de colesterol LDL el riesgo relativo combinado de muerte CV, infarto no fatal o EVC no fatal fue 0.96 (IC 95% 0.84 a 1.11, p=0.59). Tampoco se apreció efecto significativo

en la mortalidad de cualquier causa (HR=0.96 e IC 95% 0.86 a 1.07, p=0.51) ⁽¹⁹⁾. Los datos de este y otros estudios han provocado el cambio de los objetivos terapéuticos en el manejo de la dislipidemia en el paciente renal tanto de parte de KDIGO como de ACC/AHA que no recomiendan sistemáticamente emplear estatinas en pacientes que reciben HD de mantenimiento ^(20, 21).

Factores de riesgo no tradicionales

- A) Aterogénesis acelerada: Evidencia reciente sugiere que el ambiente urémico puede afectar tanto la calidad como la cantidad de las placas ateroscleróticas. Schwarz y cols. ⁽²²⁾ han demostrado que las placas coronarias de los pacientes urémicos se caracterizan por incremento del grosor de la capa media, infiltración y activación de macrófagos y calcificación marcada. La principal diferencia respecto a controles sin enfermedad renal radica en la composición de la placa que habitualmente está altamente calcificada e inflamada.
- B) Estrés oxidativo: Situación caracterizada por abundancia de radicales libres y que puede participar en la patogénesis tanto de la aterosclerosis como de otras complicaciones de la ERCT (por ejemplo, la amiloidosis relacionada a la diálisis, desnutrición y anemia). En la aterosclerosis es característica la elevada producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) en la pared vascular ⁽²³⁾. Los pacientes urémicos presentan *reducción de los sistemas antioxidantes* (deficiencia de vitamina C y selenio, disminución de los niveles intracelulares de vitamina E, menor actividad del sistema glutatión) junto con *incremento de la actividad pro-oxidante* asociada con la edad, diabetes, el estado inflamatorio crónico, el síndrome urémico per se y la bio-incompatibilidad de las membranas y soluciones de diálisis. Adicionalmente la mayor producción de ROS puede generar acumulación de productos avanzados de glicosilación señalando el

daño oxidativo a proteínas. El estrés oxidativo también incrementa la expresión del mRNA de la metaloproteínasa 9, una enzima que debilita la placa aterosclerótica y participa en el remodelamiento vascular.

Los pacientes con desnutrición e hipoalbuminemia tienen menor capacidad antioxidante debido a menor disponibilidad de grupos tiol. Adicionalmente, la menor ingesta de anti-oxidantes como ascorbato o tocoferoles puede incrementar la carga oxidativa ⁽²⁴⁻²⁷⁾.

C) Inflamación: La ERCT ha sido reconocida como un estado de inflamación crónica y muchos de sus mediadores como la proteína C reactiva, IL-6, la hipoalbuminemia, hialuronato, fibrinógeno y la leucopenia y linfopenia son predictores independientes de mortalidad de todas las causas y mortalidad cardiovascular en pacientes con ERCT ⁽²⁸⁻³¹⁾. De acuerdo a los datos del grupo de Yao y cols. ⁽¹¹⁾ aquellos pacientes que inician HD con evidencia de inflamación presentan una mayor mortalidad (figura...).

Diversas citoquinas proinflamatorias pueden tener propiedades aterogénicas. Por ejemplo TNF α e IL-6 pero también otras como IL-18 ⁽³²⁾. La IL-10 en contraste se ha postulado como una citoquina con propiedades antiaterogénicas. Finalmente otros mecanismos indirectos asociados al proceso inflamatorio como disfunción endotelial, resistencia a la insulina e incremento del estrés oxidativo pueden contribuir a la patogénesis de la enfermedad CV ⁽³³⁻³⁵⁾.

D) Calcificación vascular: En el contexto de la ERCT este es un proceso precoz y extenso apreciable incluso en adultos jóvenes en terapias sustitutivas de la función renal. Su prevalencia y magnitud correlacionan con el desarrollo de enfermedad cardiovascular y mortalidad de todas las causas en pacientes sometidos a HD ⁽³⁶⁾. Según los datos de Block y cols. ⁽³⁷⁾ 39% de los pacientes

censados en el USRDS a mediados de los noventa tenían concentraciones séricas de fósforo > 6.5 mg/dL y un RR de mortalidad de 1.27 versus aquellos con niveles inferiores. Una relación similar con riesgo se apreció con el producto calcio-fósforo pero no con los niveles de calcio.

En la patogenia de la calcificación vascular urémica también participa la inflamación ⁽³⁸⁾. La fetuína A, que es una sustancia inhibitoria de la calcificación, está regulada a la baja durante la inflamación. Adicionalmente, los niveles de esta sustancia han sido asociados directamente con la supervivencia de pacientes en HD ⁽³⁹⁾. Otros candidatos para establecer el enlace entre el proceso inflamatorio y la calcificación vascular incluyen la leptina, la proteína de la matriz ósea, proteína ósea morfogénica y osteoprotegerina.

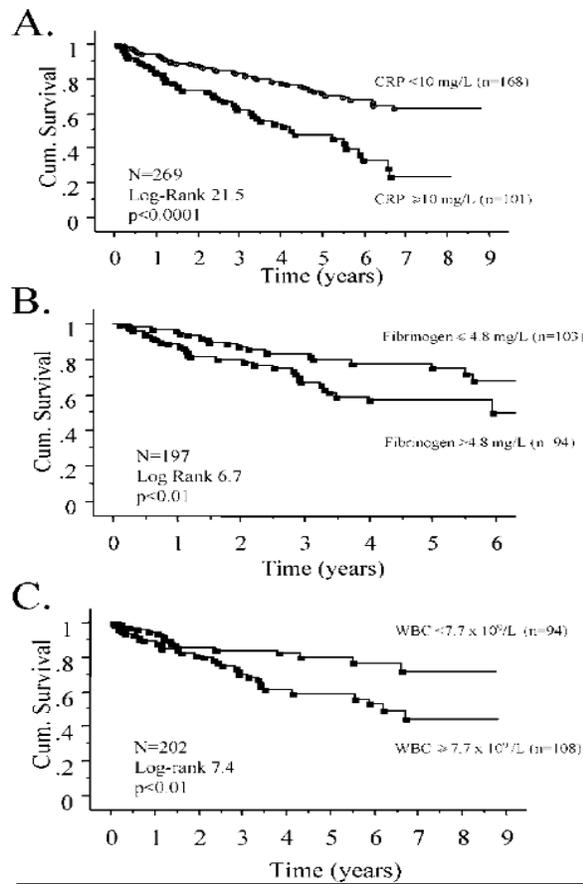


Figura 2. Marcadores inflamatorios y sobrevida en hemodiálisis.

Alteraciones del metabolismo mineral y mortalidad

Las guías KDOQI⁽⁴⁰⁾ y KDIGO⁽⁴¹⁾ sugieren tratar alteraciones en los niveles séricos de fósforo, calcio y PTHi debido a información proveniente de estudios observacionales a favor de una asociación entre tales marcadores y enfermedad cardiovascular y muerte. Sin embargo estudios aleatorizados no han demostrado que tratar los niveles de minerales con las opciones terapéuticas actuales reduzca los eventos cardiovasculares

o la mortalidad ⁽⁴²⁾. Palmer y cols. ⁽⁴³⁻⁴⁵⁾ condujeron un meta-análisis y revisión sistemática con datos de 327644 pacientes apreciando que el riesgo de muerte aumentaba 18% por cada 1 mg de incremento en los niveles de fósforo (RR 1.18 e IC 95% 1.12-1.25). No existió asociación significativa entre mortalidad de todas las causas y niveles de PTHi (RR por un incremento de 100 pg/mL, 1.01 e IC 95%, 1.00-1.02) o el nivel sérico de calcio (RR por un incremento de 1 mg/dL, 1.08 e IC 95%, 1.00-1.16). En el estudio EVOLVE ⁽⁴⁶⁾ 3883 pacientes con hiperparatiroidismo secundario moderado a severo en HD fueron asignados aleatoriamente para recibir cinacalcet o placebo y seguidos por 64 meses. El desenlace primario compuesto fue el tiempo hasta la muerte, infarto de miocardio, hospitalización por angina inestable, insuficiencia cardiaca o un evento vascular periférico. El riesgo relativo (cinacalcet versus placebo) fue 0.93 (IC 95%, 0.85 a 1.02; p=0.11) por lo que los autores concluyeron que cinacalcet no redujo significativamente el riesgo de muerte o eventos cardiovasculares mayores en pacientes hemodializados y con hiperparatiroidismo moderado a severo.

Yusuf y cols. ⁽⁴⁷⁾ compararon la efectividad de sevelamer versus acetato de calcio en la reducción de la mortalidad en ancianos incidentes en HD y concluyeron que el empleo de sevelamer estuvo asociado con un riesgo similar o ligeramente menor de muerte y riesgo similar de hospitalización. Por otra parte, Jamal y cols. ⁽⁴⁸⁾ hallaron una reducción del 22% del riesgo de muerte de todas las causas a favor de quelantes no cálcicos versus quelantes con calcio (RR 0.78, IC 95% 0.61-0.98). Como explicación para esa diferencia en supervivencia este grupo planteó una posible reducción en la progresión de calcificación vascular. Con base a la evidencia disponible no es posible distinguir si el beneficio obedece al efecto de los quelantes no cálcicos o a daño derivado del uso de quelantes con calcio.

Dosis de diálisis y mortalidad

En los últimos 30 años estudios observacionales y aleatorizados han arribado a conclusiones discrepantes sobre el efecto de la dosis de diálisis sobre la mortalidad ⁽⁴⁹⁻⁵²⁾. La premisa de que mayor dosis podría reducir la mortalidad fue sostenida por estudios observacionales y desmentida por estudios aleatorizados. Los resultados negativos observados en este último grupo de estudios también podrían explicarse por la metodología estadística empleada para analizar la sobrevida. Esencialmente, al emplear el modelo proporcional de riesgo para evaluar la sobrevida se relaciona el desenlace con la exposición instantánea, basal y no acumulativa (en este caso al medio "urémico") lo cual podría provocar una pérdida del poder estadístico a menos que se observara un gran número de eventos. Argyroupoulos y cols.⁽⁵³⁾ analizaron esta posibilidad empleando una metodología alternativa llamada modelo de falla acelerada en el tiempo (que considera el efecto sostenido de un factor sobre determinado desenlace) versus riesgo proporcional en una cohorte de pacientes incidentes en HD y con seguimiento por nueve años. En ambos modelos la edad, raza, insuficiencia cardiaca, funcionamiento físico y puntajes de comorbilidad fueron identificados como predictores de sobrevida. En cuanto a la dosis de diálisis medida por Kt/Vurea no se apreció asociación significativa con la mortalidad en el modelo de riesgo proporcional (RR 0.72, IC 95% 0.45 a 1.14). En el modelo temporal por cada incremento de Kt/Vurea de 0.1 se apreció mejoría de la mediana ajustada de sobrevida del orden del 3.5% (IC 95% 0.20 a 7.08%). Los autores añaden que el riesgo de una menor dosis de diálisis no aumenta hasta que han pasado 1.5 años en diálisis y atribuyen este fenómeno a la persistencia de función renal residual. De manera similar, Greene y cols.⁽⁵¹⁾ revelaron un efecto positivo del incremento de dosis medida mediante Kt/Vurea y la mortalidad al reanalizar los datos del ensayo HEMO empleando el modelo de riesgo proporcional dependiente del tiempo.

Relación entre el acceso vascular (AV) y la mortalidad

La preservación de un AV adecuado es de vital importancia para los pacientes en hemodiálisis crónica. La morbilidad asociada con problemas del AV es responsable de alrededor del 20% de todas las hospitalizaciones de este grupo de pacientes ⁽⁵⁴⁾. La relación del AV con la mortalidad depende también de si se analizan pacientes incidentes o prevalentes en diálisis. García-Cantón y cols.⁽⁵⁵⁾ reportaron mejor sobrevida a mediano plazo en incidentes de diálisis peritoneal versus HD y asociaron este peor desenlace al empleo de catéteres endovasculares para el inicio de la terapia. Esta asociación persistió aún después de estratificar por edades y la presencia de diabetes. El subgrupo de pacientes en HD que iniciaron con fistula arteriovenosa no tuvieron mayor riesgo de muerte que el grupo de diálisis peritoneal (sobrevida de 67 meses versus 66 meses, RR= 0.993 (0.646-1.525); p=NS). Otros estudios han informado mayor mortalidad al emplear injertos versus fistulas y esto ha contribuido a que organismos como la National Kidney Foundation, KDOQI y las European Best Practice Guidelines sugieran el empleo de fistulas en lugar de injertos ^(56,57). Los datos del estudio NECOSAD ⁽⁵⁸⁾, una cohorte de 919 pacientes holandeses seguidos prospectivamente por 10 años que comparó 717 pacientes con fistulas versus 146 pacientes con injertos permitió apreciar que un injerto era el AV que preferentemente recibían pacientes añosos, mujeres, aquellos con mayor IMC, diabéticos y habitualmente anúricos. En este estudio el uso de injertos versus fistulas estuvo asociado con incremento de 1.5 veces (IC 95% 1.0-2.2) del riesgo de muerte a 2 años aún después de corregir para el efecto de la edad, sexo, IMC, tipo de enfermedad renal primaria, presencia de enfermedad cardiovascular, uso previo de catéteres y niveles de calcio, fósforo y colesterol.

Praga y cols.⁽⁵⁹⁾ compararon la supervivencia de 5466 ancianos incidentes en hemodiálisis que usaban catéteres centrales (tunelizados o no tunelizados) versus ancianos que usaban accesos arteriovenosos permanentes (fístulas o injertos). Este grupo halló una ventaja en supervivencia con el empleo de accesos arteriovenosos permanentes (88% vs 63% a 2 y 5 años vs 75 y 48%, respectivamente. $p < 0.0001$). Venturelli y cols.⁽⁶⁰⁾ reportaron tasas de supervivencia de los accesos similares entre catéteres y accesos arteriovenosos pero un riesgo relativo de mortalidad aproximadamente 4 veces mayor (HR=4.152, $p < 0.001$) con el empleo de catéteres.

La evidencia actual indica que el uso de fístulas arteriovenosas en lugar de injertos y catéteres en pacientes prevalentes, pero también incrementar el uso de fístulas arteriovenosas en incidentes, son dos objetivos clínicos importantes para reducir la mortalidad^(61,62).

Depresión, adherencia a la prescripción y a la dieta: Relación con la mortalidad

La depresión es una de las comorbilidades más frecuentemente observadas en pacientes en HD, con prevalencias estimadas del 20 a 30%⁽⁶³⁾. En cuanto a la relación de la presencia de depresión y la mortalidad diversos autores han sugerido que el análisis de la variación temporal de este fenómeno puede ser un predictor más fiable del riesgo que la medición única⁽⁶⁴⁾. En este sentido la persistencia de los síntomas depresivos, antes que su intensidad, tiene mayor asociación con el riesgo de muerte⁽⁶⁵⁾. Por otra parte es reconocida la asociación de la depresión con una pobre adherencia en prevalentes a la terapia. Diversos estudios han determinado la importancia crítica de asistir a las sesiones de HD y el apego a la dieta en los desenlaces a largo plazo de los pacientes incidentes en HD⁽⁶⁶⁻⁷¹⁾. Los factores particulares que han sido evaluados en esta asociación incluyen los niveles séricos de potasio, fósforo y la conducta de acortamiento / omisión de sesiones. En el estudio

DOPPS ⁽⁷²⁾ omitir sesiones estuvo asociado con mayor mortalidad (RR=1.3, p=0.01), así como ganancia ponderal interdialítica excesiva (RR =1.12, p = 0.047) y niveles elevados de fósforo (RR = 1.17, p= 0.001).

Importancia del tiempo de tratamiento y la tasa de ultrafiltración

En el contexto del estudio DOPPS, que comparó los resultados de diversas regiones del mundo, tanto el tiempo de tratamiento como la tasa de ultrafiltración (con puntos de corte de 240 minutos y 10 mL/kg/hr, respectivamente) estuvieron directamente relacionados con la mortalidad aún después de corregir para una serie de cofactores como demografía de los pacientes, comorbilidades, dosis de diálisis medida por Kt/Vurea y tamaño corporal ⁽⁷³⁾. Específicamente un tiempo > 240 minutos estuvo asociado con un riesgo significativamente menor (RR =0.81, p=0.0005) y por cada 30 minutos adicionales de sesión se estimó una reducción del riesgo de muerte del orden del 7% (RR=0.93, p<0.0001). Por otra parte, una tasa de ultrafiltración > 10 mL/kg/hr estuvo asociada con incremento del riesgo de muerte (RR=1.09, p=0.02) ⁽⁷⁴⁾. Otro dato relevante reportado en ese estudio fue que tanto el mayor tiempo de sesión como un mayor Kt/Vurea estuvieron asociados de manera sinérgica con reducción de la mortalidad en un esquema de tres sesiones semanales de HD. La posible interferencia de otros factores como la masa corporal fue evaluada por Flythe y cols.⁽⁷⁵⁾ que describieron una asociación consistente del riesgo de muerte y la reducción del tiempo de sesión (RR 1.26) para un amplio rango de edades, ambos géneros y el peso postdiálisis. Sin embargo estos autores advierten que es necesaria una confirmación prospectiva de estos datos antes de plantear su generalización a otras poblaciones.

Hemodiálisis intensificada

La intensificación de la HD puede lograrse incrementando la frecuencia de la terapia, la duración del tratamiento o ambos factores. Estas modificaciones de la prescripción se han asociado con mejoría del control de la TA, de la función endotelial y reducción de la masa del ventrículo izquierdo. Adicionalmente ha sido posible demostrar que estas modalidades intensificadas conducen a mejoría de la remoción de toxinas de peso molecular intermedio, control superior de la anemia y niveles de fosfato, así como otros desenlaces surrogados (por ejemplo, mejoría en desórdenes del sueño, fertilidad y calidad de vida) ⁽⁷⁶⁾. El grupo del ensayo de la "Red de hemodiálisis frecuente" ⁽⁷⁷⁾ reportó reducción del riesgo de muerte del orden del 30 al 40% empleando un promedio de 5.2 sesiones por semana (como desenlaces compuestos con variación de la masa ventricular izquierda o el puntaje físico y de salud, respectivamente). Esta reducción de la mortalidad se asoció sin embargo con un incremento del número de intervenciones relacionadas con el acceso vascular versus HD convencional. Este grupo de investigadores analizó por separado el efecto sobre una serie de desenlaces empleando terapias institucionalizadas (ensayo diurno) o en el hogar (ensayo nocturno). Una observación relevante es que el segundo ensayo admitió pacientes con un mayor nivel de función renal residual (10 mL/min por 1.73m² vs. 3 mL/min por 35L de volumen cinético de urea, -o un 81% de anúricos vs 46%- , respectivamente). Como posibles mecanismos responsables de la reducción en la mortalidad Levin y cols. ⁽⁷⁸⁾ sugirieron la importancia de la reducción en la masa del ventrículo izquierdo que sin embargo solo fue apreciada en el ensayo diurno. Para estos autores los factores directamente asociados con la reversión de la remodelación cardíaca fueron la reducción de los niveles séricos de fosfato y la menor expansión de volumen (apreciada como la ganancia interdialítica promedio). Otros factores modificados por el incremento de la frecuencia de las sesiones que podrían contribuir a la mejoría de los desenlaces fueron mejoría del control de la TAS y reducción del número de antihipertensivos (descenso de

9.7 ± 18.2 mmHg en el ensayo diurno y 7.9 ± 18.4 mmHg en el ensayo nocturno). Una serie de limitaciones logísticas y el potencial empeoramiento de la sobrevida de los accesos vasculares sugieren que las modalidades intensificadas solamente constituyen una opción terapéutica factible en determinados subgrupos de pacientes.

Características clínicas de quienes sobreviven a largo plazo en HD

En estudios japoneses y del Reino Unido que describen las características de pacientes con enfermedad renal crónica terminal mantenidos con vida por alrededor de 10 a 20 años se aprecia que este fenómeno es más factible en no diabéticos, personas que inician la HD a menor edad, que tienen cociente cardiorácico bien controlado (es decir menor cardiomegalia) o ante menor cambio en el peso corporal y si no padecen hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia ^(79,80).

Panorama global de la sobrevida en HD

Existe una considerable variación internacional de la mortalidad en diálisis y los factores relacionados al paciente como la edad, enfermedad renal primaria y comorbilidad solo explican parcialmente esta variación ⁽⁸¹⁻⁸⁴⁾. Aún considerando factores como las tasas de mortalidad de la población general y diferencias inherentes a las características del tratamiento, como el uso o no de fístulas, la mayor parte de la variación en la mortalidad en diálisis permanece inexplicada. El estudio EVEREST ⁽⁸⁵⁾ fue llevado a cabo para investigar la relación entre las características económicas de los países y su incidencia de terapia de reemplazo renal, mezcla de modalidades y la mortalidad asociada con la terapia.

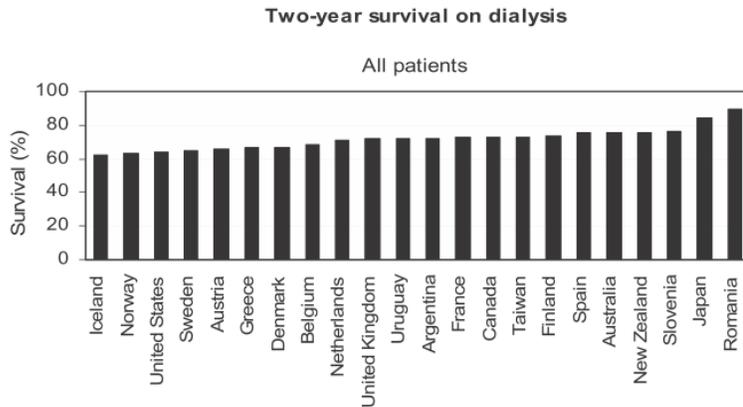


Figura 3. Sobrevida global en hemodiálisis a dos años analizada en el estudio EVEREST.

Como puede apreciarse en la figura 3 las sobrevidas a 2 años variaron de 62.3% en Islandia hasta 89.8% en Rumania. En menores de 65 años la menor sobrevida se apreció en EEUU (75.8%) y la mayor en Japón (92.5%). En mayores de 65 años varió de 47.9% (Islandia) a 81% (Rumania).

Curiosamente en este estudio (EVEREST) cada incremento de 1000 dólares en el producto interno bruto (PIB) por cápita se asoció con mayor riesgo de mortalidad (un 2.3% con IC 95% = 0.2%-4.5%). También un mayor gasto en salud (1% en relación al PIB) estuvo asociado con mayor riesgo de mortalidad (10.3%, IC 95% = 3.5% - 17.5%). Por otra parte, factores relacionados con el tipo de institución (pública o privada) y el número de pacientes prevalentes en diálisis atendidos por cada nefrólogo no estuvieron asociados con la mortalidad en diálisis. El porcentaje de pacientes diabéticos incidentes en diálisis no estuvo asociado con la mortalidad.

Para explicar estos datos los autores analizaron la posibilidad de que con *mejores indicadores macroeconómicos* también aumenta el número de incidentes en diálisis como ya había sugerido el estudio ISHCOF ⁽⁸⁶⁾. El incremento del número de incidentes

en diálisis en el estudio EVEREST estuvo asociado con mayor mortalidad. Por otra parte la incidencia a diálisis en un país determinado está asociada con las características de la salud en la población (y por tanto con la mortalidad) ^(87,88). Por ejemplo, los pacientes de Rumania, además de presentar la menor mortalidad en HD también tenían la menor incidencia a la terapia (y esto estaba asociado con el hecho de ser más jóvenes, contar con una menor proporción de diabéticos y la menor tasa de mortalidad intrínseca de todas las poblaciones estudiadas). En contraste, en EEUU se asociaba una de las mayores tasas de mortalidad (3ra.), la segunda incidencia en diálisis, el mayor porcentaje de pacientes diabéticos y un alto porcentaje de comorbilidades.

Los hallazgos del EVEREST en relación a la calidad de los cuidados nefrológicos (sin relación con la mortalidad) contrastan con lo reportado en el estudio DOPSS, esencialmente mayor mortalidad con la reducción del tiempo de sesión, menores tasas de uso de fístulas, falla en la referencia temprana y menor cumplimiento de objetivos sugeridos para el control de PTHi, fósforo, calcio y el producto Ca-P ⁽⁸⁹⁻⁹¹⁾.

En México esta relación entre como se gastan los recursos y la mortalidad en HD fue analizada por López-Cervantes ⁽⁹²⁾ que dividió 83 unidades de HD en el país de acuerdo a la calidad de los servicios que prestaban (de "muy buenos" a "muy malos") apreciando que la mortalidad aumentaba en proporción a la disminución de la "calidad" del centro.

Resultados de la atención en las unidades de hemodiálisis

Categoría de la unidad	Pacientes registrados 1-01-2008	%	Pacientes de nuevo ingreso	%	Pacientes registrados 30-06-2008	% pérdidas	Defunciones	Letalidad X 1000
Muy buena	1,090	17.4	740	16.2	1,314	28.2	68	51.7
Buena	461	7.4	626	13.7	534	50.9	42	78.6
Regular	1,063	17.0	857	18.8	1,169	39.1	74	63.3
Mala	1,765	28.2	884	19.4	2,447	7.6	245	100.1
Muy mala	1,882	30.0	1,453	31.9	1,516	54.5	318	209.8
Total	6,261	100	4,560	100	6,980	100	747	107.0

Figura 4. Datos de López-Cervantes sobre la calidad de la atención en unidades de hemodiálisis en México.

II. JUSTIFICACIÓN

El incremento continuo en el número de pacientes incidentes en HD es una realidad epidemiológica que determina sobrepoblación de las unidades de HD en México. Estudios recientes confirman además que precisamente los centros que ofrecen peores cuidados de salud son los que reciben a la mayor proporción de pacientes. Este deterioro de la calidad en la atención ocurre a pesar de que el gasto en terapia sustitutiva y procesos asociados es cada vez mayor. Intervenciones puntuales, como el inicio oportuno o tardío de la sustitución renal, la elección de determinado tipo de acceso vascular o el empleo de hemodiálisis urgente como medida salvadora luego de complicaciones graves relacionadas a diálisis peritoneal fallida implican también relaciones costo beneficio muy desfavorables para las instituciones e importante comorbilidad asociada. Todo esto determina que conocer la esperanza de vida que ofrece la HD y todos los factores predictores de supervivencia asociados con ella sea fundamental como estrategia de gestión de calidad y uso juicioso de los recursos.

III. OBJETIVO PRIMARIO

Evaluar la mortalidad global y por subgrupos en una cohorte de pacientes en HD y los predictores asociados con ese fenómeno.

IV. METODOLOGÍA

A) Diseño: Estudio retrospectivo observacional en una cohorte de pacientes prevalentes en HD del Centro de Asistencia Renal S.A. de CV (CARE).

B) Población: La población de estudio incluyó a los pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) de cualquier etiología y que ingresaron a CARE entre enero del 2009 y junio del 2012 para recibir tratamiento de HD.

C) Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de ERCT de cualquier etiología.
- Edad mayor a 18 años.
- Ambos géneros.
- Contar con los datos de laboratorio y otros indicadores necesarios para el análisis.
- Tiempo de seguimiento de al menos 4 meses.

D) Criterios de exclusión:

- No contar con los datos de laboratorio y otros indicadores requeridos para el análisis.
- Tiempo de seguimiento inferior a 4 meses.

E) Variables:

Variable dependiente:

Sobrevida.

Variables independientes:

1. Demográficas: Edad, género, tiempo de seguimiento en tratamiento

sustitutivo.

2. Clínicas: Etiología de ERCT, presencia de diabetes mellitus.
3. Del tratamiento: Tipo de acceso vascular, tiempo de seguimiento en HD.
4. De laboratorio y antropométricas: Estatura, peso, creatinina sérica, albúmina sérica, fósforo sérico, sodio sérico, potasio sérico y hemoglobina.

F) DEFINICION DE VARIABLES:

Variable	Definición	Escala de medición	Categoría
Muerte	Estatus del paciente respecto a la cesación o término de la vida	Nominal	Sí o No
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha del inicio de seguimiento	Cuantitativa continua	Años
Género	Condición orgánica	Nominal	Masculino

	que diferencia al hombre de la mujer		Femenino
Estatura	Tamaño alcanzado en posición de bipedestación	Cuantitativa continua	Centímetros
Peso	Unidad de medición para determinar la masa de una persona	Cuantitativa Continua	Kilogramos
Tiempo de seguimiento en tratamiento sustitutivo	Tiempo que ha transcurrido desde el inicio de tratamiento regular mediante HD	Cuantitativa continua	Años y meses
Causa de insuficiencia renal	Descripción etiológica del fenómeno que llevó a falla renal irreversible	Nominal	Nombre del padecimiento o etiología
Diabetes mellitus	Estatus de un paciente en relación al diagnóstico de DM	Dicotómica	Sí o No
Índice de masa	Medida de	Cuantitativa	Kg/m ²

corporal	asociación entre peso y talla de un individuo	continua	
Tipo de acceso vascular	Tipo de dispositivo o vía (autóloga o heteróloga) empleados para hemodializar a un paciente	Nominal	Catéter Fístula Injerto
Hemoglobina	Concentración de proteína transportadora de oxígeno	Cuantitativa Continua	g/dL
Fósforo sérico	Concentración de fosfato en el suero	Cuantitativa Continua	mg/dL
Sodio sérico	Concentración de sodio en el suero	Cuantitativa Continua	mg/dL
Creatinina sérica	Concentración en sangre del producto de degradación de creatina	Cuantitativa Continua	mg/dL

G) Aspectos éticos:

Debido al diseño del estudio y también a que se mantuvo la confidencialidad de la información no se incumplieron consideraciones éticas.

H) Factibilidad:

El estudio fue completamente factible debido a que solo requirió recolección de la información a partir del expediente clínico y la base de datos de CARE.

I) Recolección de datos:

La información obtenida del expediente electrónico de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio fue ingresada a una base de datos específicamente diseñada para este propósito. La base incluía características basales que se consideraron cofactores en el análisis de sobrevida. Por otra parte incluimos el tiempo de seguimiento y la descripción de desenlace (vivo, muerto o perdido en el seguimiento).

J) Análisis estadístico:

La información obtenida se sometió a estadística descriptiva, utilizando porcentajes para las variables nominales y media \pm DE (o mediana y rango) en las variables numéricas continuas.

Para analizar sobrevida empleamos curvas de Kaplan Meier (con log Rank para analizar las diferencias entre subgrupos) así como modelo de riesgo proporcional de Cox para analizar el riesgo de muerte por estratos.

Para el análisis empleamos Medcalc versión 13 (MedCalc Software,

Acaciaaan 22, B-8400 Ostend, Belgium). Consideramos p significativa < 0.05.

K) Recursos:

1) Humanos:

- A) Investigador.
- B) Tutor.

2) Materiales y físicos:

- A) Expedientes clínicos.
- B) Base de datos electrónica de expedientes clínicos.
- C) Hojas de papel bond en tamaño carta.
- D) Computadora con procesador de palabras, hoja electrónica y software estadístico.
- E) Impresora.
- F) Material de escritorio.
- G) Textos y revistas de Nefrología.

V. RESULTADOS

Obtuvimos datos de 474 pacientes. La mayoría eran varones (288, 60.8%). El 25.5% eran diabéticos. Las otras principales causas de ERCT fueron de origen desconocido (16.6%) y asociada a insuficiencia renal aguda (12.8%). El principal tipo de AV fue un catéter (412, 86.9%). Otros datos basales relevantes se exhiben en el cuadro 1. La mediana de seguimiento fue 22.5 meses (rango 6.3 a 55.3 meses) con un tiempo de seguimiento acumulado de 11646.3 meses. La mortalidad global fue del 27.4% con una sobrevida a 48 meses del 61.6% (figura 5).

Variable	Promedio \pm DE / Mediana (Rango)
Edad	44.0 (16-84)
Género	
Mujeres / Hombres	186 / 288
Talla	161.0 \pm 9.6
Diabéticos (Sí / No)	121 / 353
Acceso vascular	
Catéter (%)	412 (86.9)
Fístula (%)	62 (13.1)
Tiempo en diálisis (meses)	22.5 (6.1-55.3)
BUN, mg/dL	73 (25.7-231.0)
Creatinina, mg/dL	9.8 (2.4-27.2)
Sodio, mmol/L	139 (125-148)
Potasio, mmol/L	5.0 \pm 0.8
Calcio, mg/dL	8.9 (4.6-12.5)
Fósforo, mg/dL	5.0 (0.7-13.0)
Albúmina, g/dL	3.3 (0.6-7.2)
Hemoglobina, g/dL	7.9 (4.2-16.0)

Tabla 1 . Características basales de la población (N=474)

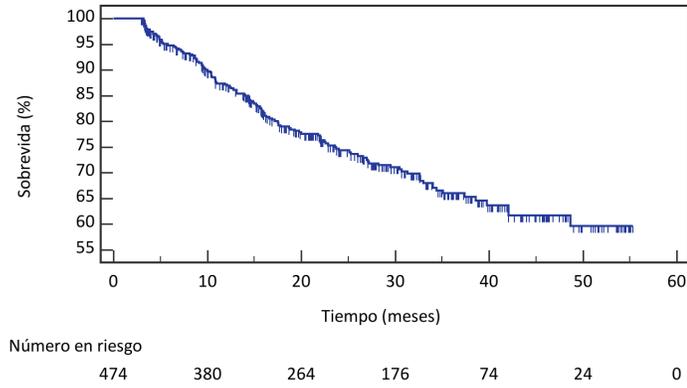


Figura 5 . Sobrevida global de la población. Curva de Kaplan Meier.

Como puede apreciarse en la Tabla 2, los/las pacientes que fallecieron eran con mayor frecuencia diabéticos y mujeres, más viejos y presentaban menor tiempo de seguimiento y menores valores de creatinina y calcio séricos. También puede apreciarse que era más probable que presentaran un catéter como acceso vascular.

	Vivos (n=344)	Muertos (n=130)	
Variable	Promedio±DE / Mediana (rango)	Promedio±DE / Mediana (rango)	p
Edad	40 (16-84)	55 (18-81)	<0.0001
Mujeres / Hombres	124/ 220	62 / 68	0.02
Diabetes mellitus (S/N)	69 / 275	52 / 78	<0.0001
Peso	61 (33.5-105.0)	61 (28.0-113.0)	NS
Talla	160.5±9.6	161.3±10.2	NS
T. de seguimiento, meses	27.9 (6.1 – 55.3)	13.9 (6.2 – 48.7)	<0.0001
Tipo de AV			
Catéter	286	125	0.0001
FAV	58	4	
BUN	73.0 (25.7-231.0)	74 (31.0-180)	NS
Creatinina	10.1 (3.1-27.2)	9 (2.4-22.1)	0.005
Sodio	139 (126-148)	138 (127-146)	NS
Potasio	5.0±0.82	5.0± 0.83	NS
Calcio	8.9 (5.3-12.5)	8.7 (4.6-11.6)	0.05
Fósforo	5.13±1.7	4.7±1.3	0.01
Albúmina	3.4 (1.3-6.4)	3.1 (0.6-7.2)	0.01
Hemoglobina	7.9 (4.2-16.0)	7.7 (4.3-12.4)	NS

Tabla 2. Características clínicas y demográficas de la población en relación a sobrevida.

Análisis de sobrevida por subgrupos

Empleando curvas de Kaplan Meier apreciamos que los principales factores de riesgo para menor sobrevida eran tener un catéter como acceso vascular, ser diabético y edad mayor a 60 años. Otros factores asociados significativamente con menor sobrevida

incluyeron género femenino (RR 1.4 e IC 95% 1.0-2.0, $p=0.03$) así como creatinina, albúmina y calcio séricos menores al percentil 75% de las observaciones (12 mg/dL , 3.9 g/dL y 9.4 mg/dL, respectivamente) y sodio menor al percentil 25% de las observaciones (137 mmol/L). Estos datos pueden observarse también en la Tabla 3 y las figuras 6 a 13.

Variable	Riesgo relativo (IC 95%)	p
Género masculino	0.69 (0.49-0.98)	0.03
Diabetes mellitus	2.23 (1.5-3.3)	<0.0001
Catéter como AV	5.0 (3.0-8.3)	0.004
Edad > 60 años	1.72 (1.1-2.6)	0.002
Creatinina < 12 mg/dL (P75%)	1.7 (1.2-2.4)	0.002
Albúmina < 3.9 mg/dL (P75%)	1.7 (1.1-2.4)	0.01
Calcio < 9.4 mg/dL (P75%)	1.6 (1.1-2.3)	0.02
Sodio < 137 mmol/L (P25%)	1.7 (1.1-2.7)	0.002

Tabla 3. Factores asociados con peor sobrevida. P75%= Percentil 75% de las observaciones, P25%= Percentil 25% de las observaciones.

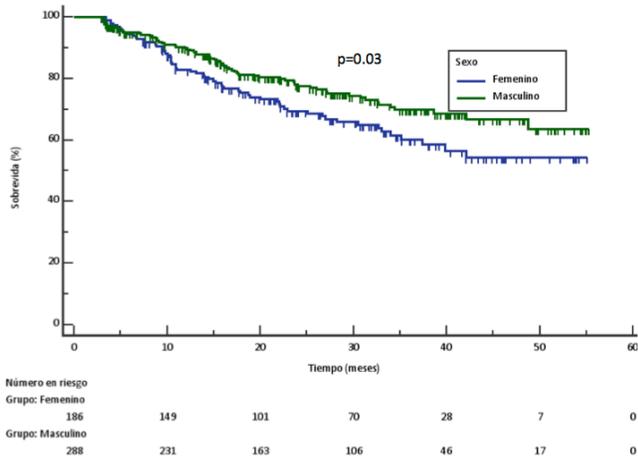


Figura 6. Sobrevida por género

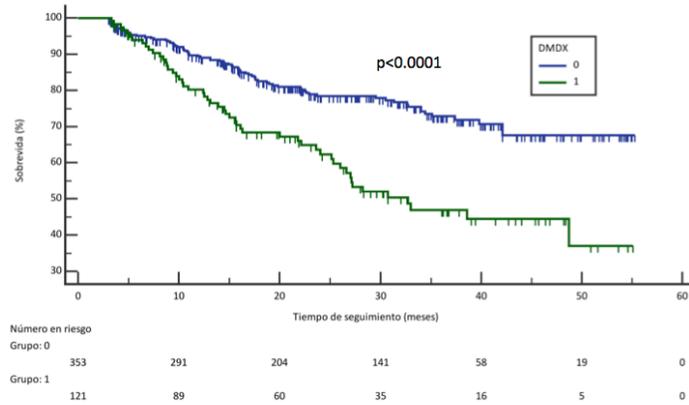


Figura 7. Sobrevida por estatus de ser / no ser diabético.

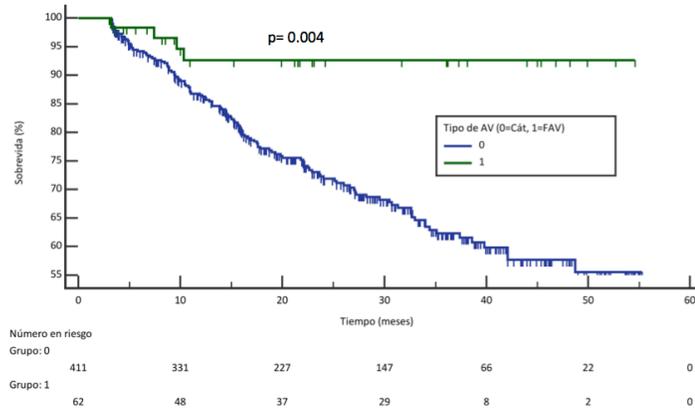


Figura 8. Sobrevida de acuerdo al tipo de acceso vascular (AV; Cat= Catéter, FAV= Fístula arteriovenosa).

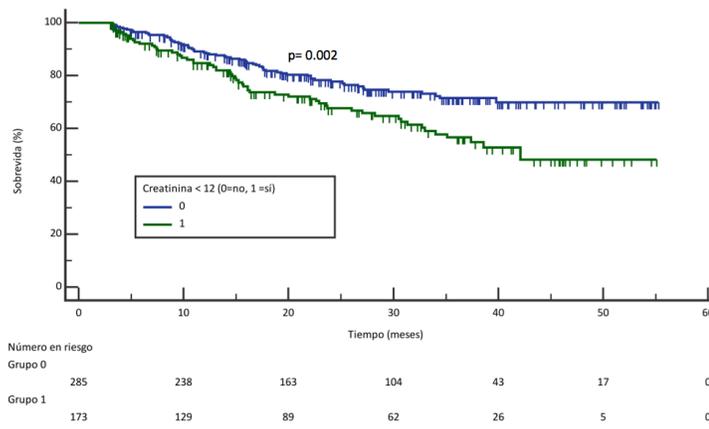


Figura 9. Sobrevida por grupos de creatinina sérica (Grupo 0= Mayor al percentil 75% de las observaciones, grupo 1= Menor al percentil 75% de las observaciones).

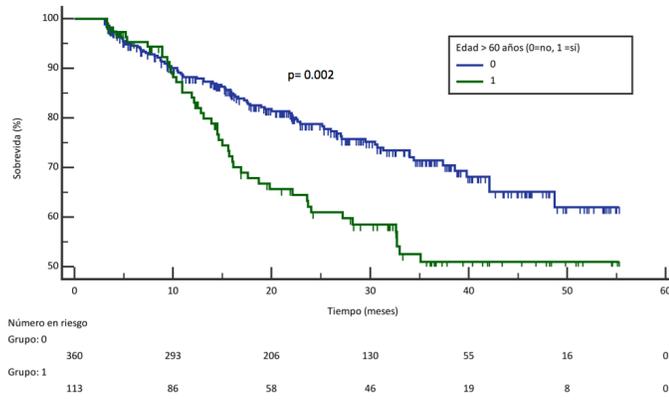


Figura 10. Sobrevivida en relación a la edad (menores y mayores de 60 años).

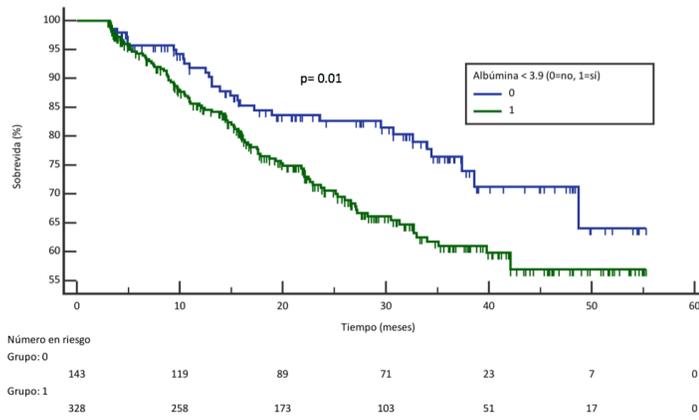


Figura 11. Sobrevivida de acuerdo a niveles de albúmina (superiores o inferiores al percentil 75% de las observaciones).

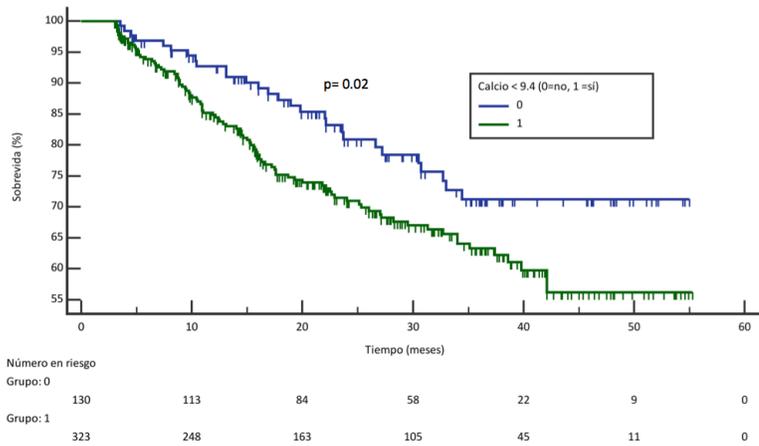


Figura 12. Sobrevivida de acuerdo a niveles de calcio sérico (superiores o inferiores al percentil 75% de las observaciones).

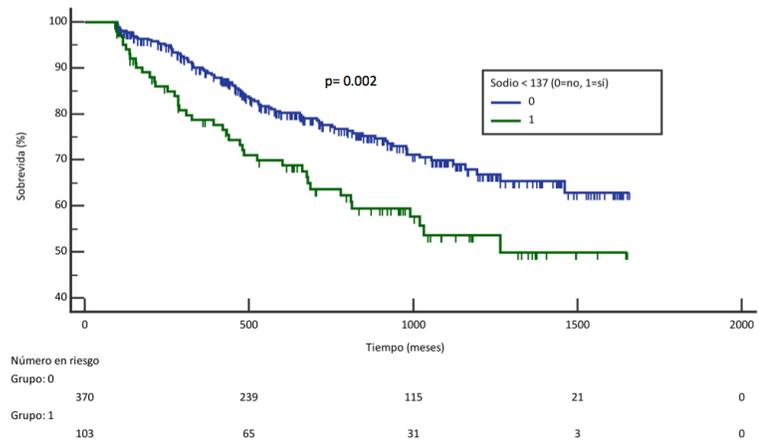


Figura 13. Sobrevivida de acuerdo a niveles de sodio sérico (superiores o inferiores al percentil 25% de las observaciones).

Sobrevida analizada mediante modelo proporcional de Cox

Empleando modelo proporcional de Cox en modalidad *forward* y tratando a las variables independientes de manera cuantitativa obtuvimos que tener un catéter, menores niveles de albúmina, mayor edad y menor sodio eran predictores de menor sobrevida (modelo 1. Tabla 4). Las variables excluidas del modelo incluyeron nivel sérico de creatinina, estatus de diabético y género así como niveles de hemoglobina, potasio, calcio y fósforo séricos.

Variable	HR	IC 95%	p
Tipo de AV (FAV vs Cat.)	0.25	0.09 - 0.7	0.0077
Albúmina	0.8	0.6-0.9	0.0332
Edad	1.02	1.01 -1.03	<0.0001
Sodio	0.9	0.95 -0.98	<0.0001

Tabla 4. Modelo proporcional de Cox # 1. Nivel de significancia $p < 0.0001$.

Al tratar las variables predictoras de manera semicuantitativa (variables *dummy*, nuevamente modalidad *forward*) obtuvimos un segundo modelo proporcional de Cox con nivel de significancia $p < 0.0001$ en el que además de “tener catéter” identificamos otros factores de riesgo para menor sobrevida como tener nivel sérico de creatinina inferior al percentil 75% de las observaciones, ser diabético y tener sodio sérico inferior al percentil 75% de las observaciones (modelo 2. Tabla 5). Los riesgos relativos obtenidos eran mucho más robustos que los obtenidos en el primer modelo. Las variables excluidas por el modelo incluyeron niveles séricos de albúmina inferiores al percentil 75%, edad superior al percentil 75% y género.

Variable	HR	IC 95%	p
Tipo de AV (FAV vs Cat.)	0.19	0.07 - 0.5	0.001
Creatinina < P75%	1.7	1.07 - 2.7	0.02
Diabetes Mellitus	1.9	1.3 - 2.8	0.0005
Sodio < P75%	1.8	1.2 - 2.6	0.002

Tabla 5. Modelo proporcional de Cox # 2. P75%= Percentil 75% de las observaciones.

VI. DISCUSION

La sobrevida observada en nuestra cohorte es similar a la informada en la literatura para hemodiálisis convencional (31% a 77% a 5 años)⁽⁹³⁾. En la cohorte de Polenakovik la sobrevida fue mejor en mujeres. Otros hallazgos relevantes de este grupo incluyen la relación entre edad, causa de ERCT y el pronóstico. Por ejemplo, los pacientes con glomerulopatías, que tienden a ser diagnosticados más jóvenes, tienen mejor sobrevida. De manera similar observamos que el desenlace era peor en diabéticos. Otra similitud con nuestros datos la apreciamos en el elevado porcentaje de causas desconocidas. La mejor sobrevida de las mujeres en la cohorte de Polenakovik no refleja el hallazgo habitual reportado en la literatura. Según Carrero y cols.⁽⁹⁴⁾ la mortalidad entre géneros es similar y este fenómeno se ha atribuido a la mayor prevalencia de factores de riesgo para muerte cardiovascular asociados con la ERCT en mujeres (gota, hipertensión, diabetes, dislipidemia, etc.). Otras interacciones también han sido sugeridas: Por ejemplo, peores desenlaces de accesos vasculares en mujeres (posibilidad de crear fístulas y menor sobrevida de ellas), subdosis (adecuación equívoca por bajos valores de agua corporal total correspondientes al género femenino, y subsecuentemente

Kt/Vurea considerados “adecuados”). Por otra parte y sobretodo en mujeres menores de 45 años parece existir peor sobrevida atribuible a muertes no cardiovasculares, en especial durante el primer año de la terapia ^(95,96).

En México, como en otras regiones en desarrollo del mundo, un elevado porcentaje de pacientes inician terapia sustitutiva empleando un catéter como acceso vascular y las opciones de acceder a un acceso vascular definitivo son limitadas. Este aspecto epidemiológico puede determinar notables variaciones del pronóstico. Al respecto Bradbury y cols. ⁽⁹⁸⁾ analizaron la conversión del acceso vascular en 4532 pacientes incidentes en hemodiálisis y la relación de esta intervención con la mortalidad. En el grupo de pacientes que iniciaban tratamiento con catéteres el 57% de las conversiones fueron a FAV y la mediana de tiempo para que ocurriera conversión fue de 92 días (percentiles 25 y 75% de 48 y 168 días, respectivamente). Durante el primer año de seguimiento la probabilidad acumulada de conversión de catéter a FAV fue del 59%. Existieron importantes diferencias entre los que fueron convertidos y los que no. Los primeros solían ser más jóvenes, étnicamente no blancos, con mayor IMC y caracterizados por tener más de un AV definitivo prediálisis y por haber sido evaluados por un nefrólogo antes del inicio de terapia sustitutiva. La conversión estuvo asociada con reducción de la mortalidad (HR 0.69 – IC 95% 0.55-0.85, tomando en cuenta diversos confusores). Por otra parte, la conversión de un AV definitivo a un catéter estuvo asociada con incremento del riesgo de muerte (HR 1.81 – IC 95% 1.22-2.68). Esta diferencia en mortalidad a favor del grupo convertido persistió al comparar instituciones con mejores prácticas asociadas a la conversión versus instituciones que rutinariamente convertían a una menor proporción de sus pacientes. El 27% de los pacientes prevalentes de este estudio contaban con un catéter. En nuestra población no analizamos directamente la conversión pero apreciamos que el desenlace era peor en

Ricardo Correa-Rotter 3/7/14 02:47

Comment [1]: A que te refieres con el peor año de la terapia???

aquellos portadores de catéteres y sobretodo a partir del primer año, un período en el cual el porcentaje de pacientes prevalentes con catéter era mucho mayor que el informado en el estudio mencionado.

El ser diabético se ha sido asociado con mayor riesgo de muerte en cohortes internacionales de hemodiálisis ^(96, 97). Los efectos de la enfermedad pueden acumularse a lo largo del tiempo determinando una función de riesgo que aumenta a mayor ritmo en los diabéticos versus los no diabéticos. Esto contradice el aspecto definitorio del modelo proporcional de Cox, que el riesgo determinado por el predictor (en este caso tener diabetes) es una proporción constante del riesgo en el grupo no diabético. En otras palabras que el riesgo es una función independiente del tiempo. Estas consideraciones pueden explicar lo observado en nuestra cohorte, con discrepancias en el riesgo atribuible a diabetes entre los dos modelos analizados. Sattar y cols. ⁽⁹⁹⁾ compararon el riesgo mediante modelo proporcional de Cox versus un modelo no proporcional (dependiente del tiempo) y con este último confirmaron que existe un mayor riesgo acumulado atribuible a diabetes. Este tipo de análisis podría permitir una mejor descripción del riesgo debido a diabetes y otros factores con efecto acumulable en el tiempo.

Tradicionalmente la mortalidad se ha considerado atribuible a hemodiálisis si ocurre 90 días después del inicio de la terapia. Lo anterior permite excluir casos de muerte temprana asociados a otras complicaciones o inicio tardío de la terapia de sustitución de la función renal. Chan y cols ⁽¹⁰⁰⁾ demostraron que el inicio de la terapia de sustitución renal es una intervención asociada con incremento de la mortalidad y morbilidad, sobretodo en las primeras dos semanas, lo cual puede reflejar tanto la severidad de la enfermedad preexistente como la participación de otros factores asociados con la

atención nefrológica. En especial el empleo de catéteres como acceso vascular versus FAV determina un mayor riesgo y este fenómeno se extiende a períodos subsecuentes del seguimiento (hasta los 90 días y hasta el primer año de seguimiento). En ancianos un factor a considerar es el peor desenlace asociado con el inicio precoz de la terapia (a mayor tasa de filtración glomerular versus sus contrapartes jóvenes), habitualmente empleando un catéter y en ocasiones con pocas opciones de beneficiarse subsecuentemente de un AV definitivo ⁽⁹⁶⁾.

Los indicadores nutricionales basales se han asociado con modificación del desenlace. Según los datos de Kakiya y cols ⁽¹⁰¹⁾ la sobrevida en hemodiálisis presentaba una relación inversamente proporcional e independiente tanto con la masa grasa como con la masa magra según lo reportado por DEXA. La baja adiposidad estuvo asociada con peor sobrevida de todas las causas mientras que la sarcopenia solamente presentó relación con peor sobrevida cardiovascular. Nuestros datos no permiten evaluar directamente la contribución de la masa adiposa con la sobrevida. El IMC no resultó ser un factor predictor de diferencia en sobrevida (datos no exhibidos) y para analizarlo se ha sugerido que habría que tomar en cuenta tanto la masa magra como la masa adiposa ⁽¹⁰²⁾. En cuanto a la masa magra contamos con dos sucedáneos de la composición corporal que resultaron predictores de peor desenlace: Bajos niveles de creatinina y de albúmina sérica. Precisamente este tipo de asociaciones con mortalidad han sido sugeridas por Lowrie y cols. ⁽¹⁰³⁾ tanto en incidentes como en prevalentes.

Chauveu y cols. ⁽¹⁰⁴⁾ hallaron que en ancianos la presencia de desnutrición influye sobre la sobrevida global a pesar de un tratamiento dialítico adecuado. Un fenómeno similar puede explicar nuestros hallazgos, sobretodo al considerar que el efecto de la edad sobre el desenlace se ve atenuado si se toman en cuenta confusores relacionados con el estado nutricional en el modelo proporcional de Cox.

VII. CONCLUSIONES

- Los datos obtenidos en el análisis de la presente cohorte sugieren que en nuestra población existe una diferencia de mortalidad atribuible a género (peor en mujeres), tipo de AV (peor en catéteres vs fístulas), edad (a mayor edad peor sobrevida) y estatus de diabético. En el caso particular del acceso vascular la diferencia se tornó más notoria a partir del primer año de seguimiento.

- De todos los factores predictores identificados por Kaplan Meier y modelo proporcional de Cox los más robustos fueron el empleo de catéteres y ser diabético.

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. United States Renal Data System: Mortality and causes of death. Annual Data Report 2007.
2. Himmelfarb J, Ikizler TA: Hemodialysis. *N Engl J Med* 2010; 363: 1833–1845.
3. Plantinga LC, Fink NE, Levin NW, Jaar BG, Coresh J, Levey AS y cols: Early, Intermediate, and Long-Term Risk Factors for Mortality in Incident Dialysis Patients: The Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD (CHOICE) Study. *Am J Kidney Dis.* 2007 Jun;49(6):831-40
4. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL y cols.:Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Council on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention 2003; 42:1050-1065
5. Ganesh SK, Hulbert-Shearon T, Port FK, Eagle K, Stack AG: Mortality differences by dialysis modality among incident ESRD patients with and without coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 415-424
6. Herzog CA, Ma Jz, Collins AJ: Comparative survival of dialysis patients in the United States after coronary angioplasty, coronary artery stenting, and coronary artery bypass surgery and impact of diabetes. *Circulation* 2002; 106: 2207-2211
7. Jungers P, Massy ZA, Nguyen Khoa T y cols. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2597-2602.

8. Stenvinkel P, Wanner C, Metzger T, Heimbürger O, Mallamaci F, Tripepi G y cols.: Inflammation and outcome in end-stage renal failure: does female gender constitute a survival advantage? *Kidney Int* 2002; 62:1791-1798
9. Orth SR, Ritz E: The renal risks of smoking: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11:483-488
10. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RK, Rocco MV y cols. The Hemodialysis (HEMO) Study. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*(2000) 58, 353–362.
11. Yao Q, Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P: Traditional and Non-traditional Risk Factors as Contributors to Atherosclerotic Cardiovascular Disease in End-stage Renal Disease. *Scand J Urol Nephrol*. 2004;38(5):405-16.
12. Koch M, Thomas B, Tschöpe W, Ritz E: Survival and predictors of death in dialysed diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36: 1113-1117.
13. Foley RN, Herzog CA, Collins AJ: United States Renal Data System. Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients: USRDS Waves 3 and 4 Study. *Kidney Int* 2002; 62:1784-1790.
14. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE: Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 49: 1379-1385.
15. Sechi LA, Zingaro L, Catena C, Perin A, De Marchi S, Bartoli E. Lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) isoforms and proteinuria in patients with moderate renal failure. *Kidney Int* 1999; 56: 1049–57.
16. Kronenberg F, Kuen E, Ritz E, Junker R, König P, Kraatz G, et al. Lipoprotein(a) serum concentrations and apolipoprotein(a) phenotypes in mild and moderate

renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 105–15.

17. Cressman MD, Heyka RJ, Paganini EP, O'Neil J, Skibinski CI, Hoff HF. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Circulation* 1992; 86: 475–82.

18. Iliescu EA, Marcovina SM, Morton AR, Lam M, Koschinsky ML. Apolipoprotein(a) phenotype and lipoprotein(a) level predict peritoneal dialysis patient mortality. *Perit Dial Int* 2002; 22: 492–9.

19. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 458–82.

20. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaus H, Bannister K, Beutler J, Chae DW y cols. for the Aurora Study Group: Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360:1395-1407.

21. Tonelli M, Wanner C for the Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members: Lipid management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med.* 2014;160(3):182-189-189.

22. Schwarz U, Buzello M, Ritz E, Stein G, Raabe G, Wiest G y cols: Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:218-223

23. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM: The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002; 62: 1524–38.
24. Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C: Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1272–80.
25. Miyata T, Wada Y, Cai Z, Iida Y, Horie K, Yasuda Y, et al. Implication of an increased oxidative stress in the formation of advanced glycation end products in patients with end-stage renal failure. *Kidney Int* 1997;51: 1170–81.
26. Channon KM. Oxidative stress and coronary plaque stability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:1751–2.
27. Stenvinkel P, Holmberg I, Heimbürger O, Diczfalusy U: A study of plasminogen as an index of oxidative stress in patients with chronic renal failure. Evidence of increased oxidative stress in malnourished patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2594–600.
28. Stenvinkel P, Alvestrand A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. *Semin Dial* 2002; 15: 329–37.
29. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C: Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648–58.

30. Pecoits-Filho R, Barany P, Lindholm B, Heimbürger O, Stenvinkel P. Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1684–8.
31. Stenvinkel P, Barany P, Heimbürger O, Pecoits-Filho R, Lindholm B: Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD: what is the role of interleukin-6? *Kidney Int Suppl* 2002; 80: 103–8.
32. Huber SA, Sakkinen P, Conze D, Hardin N, Tracy R. Interleukin-6 exacerbates early atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2364–7.
33. Blankenberg S, Tiret L, Bickel C, Peetz D, Cambien F, Meyer J, y cols.: Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation* 2002; 106: 24–30.
34. Girndt M, Kaul H, Sester U, Ulrich C, Sester M, Georg T, y cols.: Anti-inflammatory interleukin-10 genotype protects dialysis patients from cardiovascular events. *Kidney Int* 2002; 62: 949–55.
35. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, y cols.: Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478–83.
36. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM: Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001; 38: 938–42.

37. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK: Association of serum phosphorus and calcium phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607–17.
38. Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U, et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 2002; 106: 100–5.
39. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnken AH, Bohm R, et al.: Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003; 361: 827–33.
40. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003; 42(4)(Suppl 3):S1-S201.
41. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guidelines for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease- mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int*. 2009;76(suppl 113):S1-S130.
42. Navaneethan SD, Palmer SC, Craig JC, et al. Benefits and harms of phosphate binders in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(4):619-637.
43. Palmer SC, McGregor DO, Macaskill P, et al. Meta-analysis: vitamin D compounds in chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2007;147(12):840-853.
44. Strippoli GFM, Palmer SC, Tong A, et al. Meta-analysis of biochemical and patient-

level effects of calcimimetic therapy. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(5): 715-726.

45. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF: Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011 Mar 16;305(11):1119-27.

46. EVOLVE Trial Investigators, Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J, Goodman WG, Herzog CA, Kubo Y, London GM, Mahaffey KW, Mix TC, Moe SM, Trotman ML, Wheeler DC, Parfrey PS: Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2012 Dec 27;367(26):2482-94.

47. Yusuf AA, Weinhandl ED, St Peter WL. Comparative Effectiveness of Calcium Acetate and Sevelamer on Clinical Outcomes in Elderly Hemodialysis Patients Enrolled in Medicare Part D. *Am J Kidney Dis.* 2013 Dec 31. pii: S0272-6386(13)01478-9.

48. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, Mendelssohn DC, Chatterley T, Dorgan M, Lok CE, Fitchett D, Tsuyuki RT: Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2013 Oct 12;382(9900):1268-77.

49. Lowrie EG, Larid NM, Parker TF, Sargent JA: Effect of the hemodialysis prescription of patient morbidity. Report from the National Cooperative Dialysis Study. *N Engl J Med* 305: 1176-1181, 1981

50. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos A, Moran J, Mujais S: Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 13: 1307-1320, 2002
51. Greene T, Daugirdas J, Depner T, Allon M, Beck G, Chumlea C y cols: Association of achieved dialysis dose with mortality in the hemodialysis study: An example of "dose-targeting bias". *J Am Soc Nephrol* 16:3371-3380,2005
52. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T y cols: Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 347:2010-2019, 2002
53. Argyropoulos C, Chang CC, Plantinga L, Fink N, Powe N, Unruh M. Considerations in the Statistical Analysis of Hemodialysis Patient Survival. *J Am Soc Nephrol* 20:2034-2043, 2009.
54. Feldman HI, Kobrin S, Wasserstein A: Hemodialysis vascular Access morbidity. *J Am Soc Nephrol* 1996, 7:523-535
55. García-Cantón C, Rufino-Hernández JM, Vega-Díaz N, Pérez-Borges P, Bosch-Benítez-Parodi E, Saavedra P y cols: A comparison of medium-term survival between peritoneal dialysis and haemodialysis in accordance with the initial vascular access. *Nefrología* 09/2013; 33(5):629-639
56. Astor BC, Eustace JA, Powe Nr, Klag Mj, Fink Ne, Coresh J: Type of vascular Access and survival among incident hemodialysis patients: the Choices for Healthy Outcomes in caring of ESRD (CHOICE) Study. *J Am Soc Nephrol* 2005, 16:1449-1455
57. Dhingra RK, Young Ew, Hulbert Shearon TE, Leavey SF, Port FK: Type of vascular Access and mortality in U.S. hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001, 60:1443-1451

58. Ocak G, Rotmans JI, Vossen CY, Rosendaal FR, Krediet RT, Boeschoten EW, Dekker FW, Verduijn M: Type of arteriovenous vascular Access and association with patency and mortality. *BMC nephrology* 2013, 14:79
59. Praga M, Merello JI, Palomares I, bayh I, Marcelli D, Aljama P, Luño J: Type of Vascular Access and Survival among Very Elderly Hemodialysis Patients. *Nephron Clin Pract.* 2013;124(1-2):47-53.
60. Venturelli Ch, Bandera A, Zubani R, Movilli E, Veniero P, Gaggiotti M y cols. Vascular access in older patients: an Italian survey. *J Nephrol* 2013; 26(6):1122-1127.
61. Moist LM, Trpeski L, Na Y, Lok CE. Increased hemodialysis catheter use in Canada and associated mortality risk: data from the Canadian organ Replacement Registry 2001-2004. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Nov;3(6):1726-32
62. Polkinghorne KR, McDonald SP, Atkins RC, Kerr PG: Vascular Access and all-cause mortality: a propensity score analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Feb;15(2):477-86.
63. Cukor D, Coplan J, Brown C, Friedman S, Cromwell-Smith A, Peterson R, Kimmel P. Depression and anxiety in urban hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2:484–490.
64. Cukor D, Peterson RA, Cohen SD, Kimmel PL. Depression in end-stage renal disease hemodialysis patients. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006; 2(12):678–687
65. Lopes AA, Bragg J, Young E, Goodkin D, Mapes D, Combe C, Piera L, Held P, Gillespie B, Port FK. Depression as a predictor of mortality and hospitalization among hemodialysis patients in the United States and Europe. *Kidney Int.* 2002; 62:199–207.

66. Untas A, Thumma J, Rascole N, Rayner H, Mapes D, Lopes AA, et al. The associations of social support and other psychosocial factors with mortality and quality of life in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *CJASN*. 2011; 6:142–152.
67. Friend R, Hatchett L, Wadhwa N, Wadhwa K, Suh H. Serum albumin and depression in end-stage renal disease. *Adv Peritoneal Dial*. 1997; 13:155–157.
68. Kimmel P. Psychosocial factors in dialysis patients. *Kidney International*. 2001; 59:1599–1613.
69. Bander SJ, Walters BA: Hemodialysis morbidity and mortality: Links to patient non-compliance. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 7:649-653, 1998
70. Leggat JE Jr, Orzol SM, Hulbert-Shearon TE, et al: Noncompliance in hemodialysis: Predictors and survival analysis. *Am J Kidney Dis* 32:139-145, 1998
71. Ifudu O, Paul HR: Effect of missed hemodialysis treatments on mortality in patients with end-stage renal disease. *Nephron* 79:385-386, 1998
72. Saran R, Bragg-Gresham JL, Rayner HC, et al: Non-adherence in hemodialysis: Associations with mortality, hospitalization, and practice patterns in the DOPPS. *Kidney Int* 64:254-262, 2003.
73. Saran, R., Bragg-Gresham, J. L., Levin, N. W., Twardowski, Z. J., Wizemann, V., Saito, a y cols. (2006). Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int*, 69(7), 1222–8.
74. Twardowski ZJ. Treatment Time and Ultrafiltration Rate Are More Important in Dialysis Prescription than Small Molecule Clearance. *Blood Purif* 2007;25:90–98
75. Flythe JE, Curhan GC, Brunelli SM. Shorter length dialysis sessions are associated with increased mortality, independent of body weight. *Kidney Int* (2012) 83, 104–113.

76. Perl J, Chan CT. Core Curriculum in Nephrology. Home Hemodialysis, Daily Hemodialysis, and Nocturnal Hemodialysis:Core Curriculum 2009. Am J Kidney Dis. 2009 Dec;54(6):1171-84.
77. The FHN Trial Group. In-Center Hemodialysis Six Times per Week versus Three Times per Week. N Engl J Med 2010; 363:2287-2300.
78. Levin NW, Raimann JG, Rocco MV. Should the knowledge gained from the Frequent Hemodialysis Network (FHN) trials change dialysis practice?. Curr Opin Nephrol Hypertens 20:577–582.
79. Moritomo S, Nishioka H, Morita T, Jo F, Someya K, Nakahigashi M, Kusabe M y cols: Characteristics of 20-year survivors undergoing maintenance hemodialysis. Ther Apher Dial. 2010 Dec;14(6):547-51.
80. Ashby D, Smith C, Hurril R, Maxwell P, Brown E: Dialysis survivors: clinical status of patients on treatment for more than 10 years. Nephron Clin Pract. 2008;108(3):c207-12.
81. Held PJ, Brunner F, Odaka M, Garcia JR, Port FK, Gaylin DS: Five-year survival for end-stage renal disease patients in the United States, Europe, and Japan, 1982 to 1987. Am J Kidney Dis 15: 451–457, 1990
82. Marcelli D, Stannard D, Conte F, Held PJ, Locatelli F, Port FK: ESRD patient mortality with adjustment for comorbid conditions in Lombardy (Italy) versus the United States. Kidney Int 50: 1013– 1018, 1996.
83. Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, Wolfe RA, Akiba T, Andreucci VE, Saito A, Rayner HC, Kurokawa K, Port FK, Held PJ, Young EW: Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). J Am Soc Nephrol 14: 3270–3277, 2003.

84. vanManen JG, vanDijk 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* 22: 187–195, 2007.
85. Kramer A, Stel VS, Caskey FJ, Stengel B, Elliott RF, Covic A, Geue C, Cusumano A, Macleod AM, Jager KJ: Exploring the association between macroeconomic indicators and dialysis mortality. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Oct;7(10):1655-63.
86. Dor A, Pauly MV, Eichleay MA, Held PJ: End-stage renal disease and economic incentives: The International Study of Health Care Organization and Financing (ISHCOF). *Int J Health Care Finance Econ* 7: 73–111, 2007.
87. Friedman EA: International comparisons of survival on dialysis: Are they reliable? *Hemodial Int* 7: 59–66, 2003.
88. Yang WC, Hwang SJ; Taiwan Society of Nephrology: Incidence, prevalence and mortality trends of dialysis end-stage renal disease in Taiwan from 1990 to 2001: The impact of national health insurance. *Nephrol Dial Transplant* 23: 3977–3982, 2008.
89. Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW, Twardowski ZJ, Wizemann V, Saito A, Kimata N, Gillespie BW, Combe C, Bommer J, Akiba T, Mapes DL, Young EW, Port FK: Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: Associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int* 69: 1222–1228, 2006.
90. Hasegawa T, Bragg-Gresham JL, Yamazaki S, Fukuhara S, Akizawa T, Kleophas W, Greenwood R, Pisoni RL: Greater first- year survival on hemodialysis in facilities in which patients are provided earlier and more frequent pre-nephrology visits. *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 595–602, 2009.

91. Young EW, Akiba T, Albert JM, McCarthy JT, Kerr PG, Mendelssohn DC, Jadoul M: Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 44[Suppl 2]: 34–38, 2004.
92. López-Cervantes M:
Estudio de insuficiencia renal crónica y su manejo mediante tratamiento de sustitución . Revisado el 16/02/2014 en http://www.dged.salud.gob.mx/contenidos/dged/descargas/ponencias_2a_sem/5_Lopez.pdf.
93. Polenakovic M, Sikole A, Stojcev N, Spasovski G, Amitov V, Nikolov V y cols. Survival of patients on chronic hemodialysis: single center experience. *Artif Organs*. (1999) 23(1): 61-4.
94. Carrero JJ, de Jager DJ, Verduijn M, et al. Cardiovascular and non-cardiovascular mortality among men and women starting dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(7):1722-1730.
95. Carrero JJ, de Mutsert R, Axelsson J, et al. Sex differences in the impact of diabetes on mortality in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26(1):270-276.
96. Villar E, Remontet L, Labeeuw M, Ecochard R. Effect of age, gender, and diabetes on excess death in end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18(7):2125-2134.
97. System USRD: Excerpts from usrds 2008 annual data report. *Am J Kidney Dis* 2009, 1.

98. Bradbury BD, Chen F, Furniss A, Pisoni RL, Keen M, Mapes D, Krishnan M. Dialysis Conversion of Vascular Access Type Among Incident Hemodialysis Patients: Description and Association With Mortality. *Am J Kidney Dis* 53:804-814.
99. Sattar A, Argyropoulos C, Weissfeld L, Younas N, Fried L, Kellum JA, Unruh M. All-cause and cause-specific mortality associated with diabetes in prevalent hemodialysis patients. *BMC Nephrology* 2012, 13:130.
100. Chan KE, Maddux FW, Tolkoﬀ-Rubin N, Karumanchi SA, Thadhani R, Hakim RM. Early Outcomes among Those Initiating Chronic Dialysis in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* 6: 2642–2649, 2011.
101. Kakiya R, Shoji T, Tsujimoto Y, Tatsumi N, Hatsuda V, Shinohara V y cols. Body fat mass and lean mass as predictors of survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* (2006) 70: 549–556.
102. Anónimo. Body Mass Index: Considerations for Practitioners. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/obesity/downloads/bmiforpractitioners.pdf> (Acceso el 15/03/2014).
103. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis*. 1990 May;15(5):458-82.
104. Chauveau P, Combe C, Laville M, Fouque D, Azar R, Cano N y cols. Factors influencing survival in hemodialysis patients aged older than 75 years: 2.5-year outcome study. *Am J Kidney Dis*. 2001 May;37(5):997-1003.

