

Impacto de las peritonitis en la supervivencia a largo plazo de los pacientes en diálisis peritoneal

E. Muñoz de Bustillo¹, F. Borrás², C. Gómez-Roldán³, F.J. Pérez-Contreras⁴, J. Olivares⁴, R. García⁵, A. Miguel⁵, Grupo Levante de Diálisis Peritoneal*

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante

² Departamento de Estadística, Matemáticas e Informática. Universidad Miguel Hernández. Elche. Alicante

³ Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario de Albacete

⁴ Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario de Alicante

⁵ Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Valencia

Nefrología 2011;31(6):723-32

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Oct.10987

RESUMEN

Antecedentes: El impacto de cada episodio de peritonitis sobre la supervivencia a largo plazo de los pacientes en diálisis peritoneal (DP) está por definir. **Objetivos:** Establecer el riesgo que supone para la supervivencia de los pacientes y de la técnica de DP cada episodio de peritonitis. **Pacientes:** 1.515 pacientes incluidos en el registro Levante desde el 1 de enero de 1993 hasta el 31 de diciembre de 2005. **Métodos:** Análisis retrospectivo de un registro multicéntrico mediante regresión de Cox para variables cambiantes en el tiempo. **Resultados:** Se analizaron 1.609 episodios de peritonitis en 716 pacientes (47,2%). En el análisis univariante cada peritonitis tratada ambulatoriamente se asoció a un aumento de la mortalidad (*hazard ratio* [HR] 1,99; $p < 0,001$) que fue mayor para los episodios que requirieron hospitalización (HR 3,62; $p < 0,001$). La mortalidad aumentó con cada episodio sucesivo en el mismo paciente. El análisis multivariante confirmó la asociación de cada peritonitis con una menor supervivencia a largo plazo (HR 2,01; $p < 0,001$), con un riesgo diferente para episodios por grampositivos, gramnegativos y hongos (HR 1,73, 2,43 y 5,71, respectivamente; $p < 0,001$). Otras va-

riables asociadas con la mortalidad fueron la edad, una función renal residual escasa, la ausencia de acceso vascular y la comorbilidad. Las peritonitis fueron la única variable independiente asociada al fracaso de la técnica (HR 1,29; $p < 0,001$), con un riesgo diferente para episodios por grampositivos, gramnegativos y hongos (HR 1,25, 1,30 y 3,03, respectivamente) ($p < 0,001$). **Conclusiones:** Los episodios de peritonitis influyen de forma negativa en la supervivencia a largo plazo de los pacientes en DP.

Palabras clave: Diálisis peritoneal. Peritonitis. Supervivencia de los pacientes. Supervivencia técnica.

Impact of peritonitis on long-term survival of peritoneal dialysis patients

ABSTRACT

Background: The impact of each episode of peritonitis on long-term survival of peritoneal dialysis (PD) patients has yet to be defined. **Objectives:** To determine the risk that each episode of peritonitis poses for patient survival and for the PD technique. **Patients:** 1515 patients included in the Levante registry from 1 January 1993 to 31 December 2005. **Methods:** Retrospective analysis of a multicentre registry using Cox regression for time-dependent variables. **Results:**

Correspondencia: Eduardo Muñoz de Bustillo Llorente
Servicio de Nefrología.
Hospital Marina Baixa.
Avda. En Jaume Botella Major, 7. 03570 Villajoyosa. Alicante.
emunozd@senefro.org
emunozd@coma.es

*Grupo Formado por:

Miembros del Grupo Levante de Diálisis Peritoneal (1993-2005): C. Gómez Roldán y J. Pérez Martínez (Hospital General Universitario de Albacete, Albacete, España); M.D. Albero (Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy, Alicante, España); J. Pérez-Contreras y J. Olivares (Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España); J.M. Graña (Hospital de la Ribera, Alcira, Valencia, España); H. García (Hospital General de Castellón, Castellón, España); F. Tornero (Hospital de Cuenca, Cuenca, España); J. Martín (Hospital General de Elda, Elda, España); A. Peris (Hospital Francisco de Borja, Gandía, Valencia, España); M. Lanuza (Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, España); A. Miguel y R. García (Hospital Clínico Universitario, Valencia, España); J.M. Escobedo y M. Giménez (Hospital General Universitario, Valencia, España); J. Alvaríño (Hospital Universitario La Fe, Valencia, España); J.C. Alonso y R. López-Menchero (Hospital Luis Alcañiz, Játiva, Valencia, España).

We analysed 1609 episodes of peritonitis in 716 patients (47.2%). In the univariate analysis, each case of peritonitis treated in the outpatient unit was associated with an increase in mortality (hazard ratio [HR] 1.99, $P < .001$), which was greater for episodes that required hospitalisation (HR 3.62, $P < .001$). Mortality increased with each successive episode in the same patient. Multivariate analysis confirmed the association of each case of peritonitis with lower long-term survival (HR 2.01, $P < .001$), with a different risk for episodes due to gram-positive, gram-negative bacteria and fungi (HR 1.73, 2.43 and 5.71, respectively; $P < .001$). Other variables associated with mortality were age, low residual renal function, absence of vascular access and comorbidity. Peritonitis was the only independent variable associated with technique failure (HR 1.29, $P < .001$), with a different risk for episodes due to gram-positive and gram-negative bacteria and fungi (HR 1.73, 2.43 and 5.71, respectively; $P < .001$). **Conclusions:** Episodes of peritonitis negatively influence long-term survival of patients on PD.

Keywords: Peritoneal dialysis. Peritonitis. Survival analysis. Technique survival.

INTRODUCCIÓN

Las peritonitis todavía hoy en día constituyen la principal causa de morbilidad y de fracaso de la técnica en el paciente en diálisis peritoneal (DP), a pesar del descenso continuado en su tasa de incidencia¹⁻⁶. Afortunadamente, la mortalidad directa de los episodios de peritonitis es baja, y se sitúa en la mayoría de las series por debajo del 4%^{5,6}. Dicha tasa de letalidad depende en gran medida del germen causal, y es más elevada para las peritonitis fúngicas, seguidas de aquellas secundarias a gérmenes gramnegativos⁶⁻¹⁰. La potencial influencia de los episodios de peritonitis en la mortalidad del paciente en DP a un plazo más largo es mucho menos conocida. De hecho, sólo nos consta que exista un trabajo en el que este aspecto haya sido analizado de forma pormenorizada¹¹. Dicho estudio fue publicado en 1996, cuando únicamente un 30% de los pacientes utilizaba sistemas de desconexión, situación muy diferente a la actual¹¹. Además, hasta el momento no nos consta que se haya realizado ningún estudio de supervivencia en pacientes en DP en el que se haya analizado la incidencia de peritonitis como variable cambiante en el tiempo, limitándose la literatura previa a incluir como variable a estudio la tasa final de peritonitis^{11,12}. Por tanto, desde un punto de vista metodológico, no se ha podido estimar el incremento del riesgo de muerte o fracaso de la técnica que supone cada episodio de peritonitis en el momento en que éste sucede. Hemos de tener en cuenta que más allá de la mortalidad directa atribuible a las peritonitis, cada episodio conlleva una situación de inflamación que va a generar, por un lado, una acción deletérea directa sobre la membrana peritoneal y, por otro, un deterioro del estado general, inmunológico y nutricional del paciente en DP que, po-

tencialmente, podría condicionar la supervivencia de esa gran mayoría de pacientes que supera el episodio de peritonitis y se mantiene en la técnica.

Desde 1991, el registro Levante recoge de forma prospectiva diversa información demográfica y clínica de todos los pacientes que inician tratamiento sustitutivo mediante DP en el ámbito público en las tres provincias de la Comunidad Valenciana (Alicante, Castellón y Valencia), la Comunidad de Murcia y las provincias de Albacete y Cuenca. En el presente trabajo hemos estudiado una amplia cohorte de pacientes incluidos en el registro Levante para estimar mediante técnicas de análisis para variables cambiantes en el tiempo, la supervivencia a largo plazo de los pacientes en DP después de cada episodio de peritonitis, así como las potenciales diferencias existentes en la mortalidad a largo plazo en función del germen causal del mismo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han analizado de forma retrospectiva todos los episodios de peritonitis registrados en la totalidad de 1.515 pacientes incidentes pertenecientes al registro Levante que iniciaron DP mediante sistemas de desconexión entre el uno de enero de 1993 y el 31 de diciembre de 2005. Además de información de los episodios de peritonitis (fecha de diagnóstico, cultivo del efluente y necesidad de hospitalización durante el mismo), se dispone de datos demográficos y clínicos de la totalidad de los pacientes a su inclusión en DP y de, al menos, un estudio de adecuación y permeabilidad peritoneal en una muestra de 1.180 pacientes (un 77,9% del total), habiéndose realizado un total de 2.577 estudios durante el seguimiento. Se ha considerado peritonitis todo episodio de efluente peritoneal turbio con un recuento celular patológico, definido por más de 100 leucocitos por mm³ con un porcentaje de neutrófilos polimorfonucleares superior al 50%¹³. La comorbilidad al inicio de DP se ha estimado calculando el índice de Davies¹⁴ a partir de las 14 comorbilidades recogidas en el registro Levante.

Análisis estadístico

El análisis descriptivo de las variables continuas de la muestra se ha realizado mediante la media y la desviación estándar y su comparación se ha llevado a cabo mediante la prueba de Mann-Whitney. Las variables cualitativas se han analizado con la prueba de la chi cuadrado. En todos los casos se ha rechazado la hipótesis nula siempre que su probabilidad fuera inferior a 0,05 ($p < 0,05$).

Análisis de supervivencia

Para el cálculo de la supervivencia de los pacientes se ha considerado únicamente el evento fallecimiento. Para la estima-

ción de la supervivencia en la técnica se ha tenido exclusivamente en cuenta el evento paso a hemodiálisis (HD). El resto de eventos en ambos casos ha sido censurado. Se ha calculado la tasa de mortalidad (fallecimientos/100 pacientes-años) dividiendo el total de fallecimientos registrados en un período determinado de tiempo por la suma de la permanencia en días de todos los pacientes en riesgo en dicho período dividido por 365,25 y multiplicado por 100. La tasa de fracaso de la técnica en un período determinado se ha calculado de igual forma, considerando el número de pacientes traspasados a HD durante dicho período. Aquellos pacientes fallecidos en el primer mes tras ser transferidos a HD se han considerado como fallecidos en DP. La mortalidad directa por peritonitis se ha definido como toda muerte acaecida en las primeras cuatro semanas después de un episodio de peritonitis, independientemente de la causa inmediata del fallecimiento. Para el análisis univariante de las variables continuas se ha realizado su transformación en variables categóricas (*dummy*) de acuerdo con criterios estadísticos y/o clínicos para su posterior análisis como tales mediante la elaboración de curvas de Kaplan-Meier, realizándose la comparación entre los diferentes estratos a través del test de rangos logarítmicos (*log-rank*). Tanto el impacto en la supervivencia de los episodios de peritonitis como el de las otras variables cuyo valor se modifica con el tiempo (técnica de DP empleada, uso de icodextrina y variables de adecuación y cinética peritoneal) se han analizado mediante una regresión de Cox para variables cambiantes en el tiempo. En dicho análisis cada evento se relaciona con el valor de la variable inmediatamente anterior, de tal forma que el modelo de Cox resultante representa el riesgo relativo instantáneo al comparar a dos personas con el mismo tiempo de seguimiento cuando una de ellas cambia de nivel. Para representar el efecto univariante en las variables cambiantes en el tiempo se han utilizado curvas de Kaplan-Meier con entrada retrasada. Éstas representan la supervivencia si un sujeto hubiera estado todo el tiempo en la misma categoría de las variables que se estudian. La proporcionalidad de riesgos que requiere el análisis mediante regresión de Cox ha sido confirmada a través de las curvas de Kaplan-Meier y de la representación gráfica del logaritmo de la tasa de incidencia en función del tiempo según los casos. Todas aquellas variables fijas o variables en el tiempo con asociación significativa ($p < 0,05$) o casi significativa ($p \leq 0,1$) con la supervivencia en el estudio univariante, han sido seleccionadas para su análisis multivariante mediante regresión de Cox por pasos hacia atrás condicional. Se han desarrollado dos modelos multivariantes; el primero de ellos para estimar el riesgo de mortalidad asociado a cada episodio de peritonitis, y el segundo para analizar la supervivencia en función del germen causal. En este último modelo se ha decidido excluir los episodios secundarios a micobacterias (por su bajo número, siete casos) y aquellos con cultivo negativo, al tratarse de un grupo heterogéneo. Además, de acuerdo con la bibliografía previa, se decidió considerar como gramnegativos aquellos episodios con flora mixta en los que uno de los gérmenes aislados era gramnegativo, y como fúngicos aquellos en los que se aisló al menos un hongo¹¹. El análisis estadístico se ha realizado mediante el paquete «R» versión 2,8,0 (The R Foun-

dation for Statistical Computing) y SPSS versión 13,0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE.UU.).

RESULTADOS

Se han analizado 1.515 pacientes incidentes con una permanencia acumulada en DP de 3.213,7 años. Las características principales de la cohorte están recogidas en la tabla 1. En una muestra de 1.180 pacientes (77,9%) se dispone al menos de un estudio de adecuación y transporte peritoneal. Las características de dicha muestra y sus diferencias con el resto de pacientes aparecen también reflejadas en la tabla 1. Los valores basales de adecuación y transporte peritoneal fueron los siguientes: Kt/V peritoneal semanal: $1,54 \pm 0,4$; Kt/V renal semanal: $0,9 \pm 0,7$; filtrado glomerular estimado (semisuma de aclaramiento de urea y creatinina): $5,08 \pm 4,08$ ml/min; nPCR: $1,08 \pm 0,3$ g/kg/día; D/P creatinina: $0,67 \pm 0,1$. Al cierre del estudio, 402 pacientes (26,5%) se mantenían en la técnica, 386 (25,5%) habían fallecido, 367 (24,2%) habían recibido un trasplante renal, 308 (20,3%) habían sido transferidos a HD y 52 (3,4%) se habían perdido para el seguimiento. La supervivencia media de los pacientes fue de 63 meses (intervalo de confianza [IC] 95% 53,8-72,2), con una tasa de supervivencia del 91, 72, 52 y 23% a uno, tres, cinco y 10 años, respectivamente. La mortalidad global fue de 11,7 por 100 pacientes-año. La causa de muerte fue cardiovascular en 128 casos (33,2%), asociada a la peritonitis en 58 casos (15%), caquexia en 51 casos (13,2%), de causa infecciosa no peritoneal en 47 casos (12,2%), miscelánea en 30 casos (7,8%) y no filiada en 72 casos (18,6%). La supervivencia técnica media fue de 89,14 meses (IC 95% 82,22-96,07), con una tasa del 92, 74, 63 y 37% a uno, tres, cinco y 10 años, respectivamente. La tasa de transferencia a HD fue de 9,4 casos por 100 pacientes-año en DP. Las peritonitis constituyeron la causa principal de fracaso de la técnica con 111 casos (36,4%).

Durante el seguimiento se diagnosticaron 1.609 episodios de peritonitis en 716 pacientes (47,2%); 339 pacientes (22,3%) presentaron un episodio, 163 pacientes (10,7%) dos episodios, 91 pacientes (6%) tres episodios, y 123 pacientes (8,1%) cuatro o más episodios. La tasa de peritonitis global fue de un episodio por cada 24 pacientes-meses (un episodio por cada 18,3, 24,5 y 29 pacientes-meses en los períodos 1993-1995, 1996-2000 y 2001-2005, respectivamente). La tasa de letalidad fue del 3,6%. Los gérmenes grampositivos constituyeron la causa más frecuente de peritonitis con 902 casos (56% del total), 129 de los cuales fueron *Staphylococcus aureus* (8%). Gérmenes gramnegativos se cultivaron en 339 episodios (21%), incluyendo 87 episodios por *Pseudomonas* spp. (5,4%). En 63 casos se cultivó flora mixta grampositiva y negativa (4,3%). El episodio fue fúngico en 59 casos (3,6%) y secundario a micobacterias en siete casos (0,7%). El cultivo de efluente resultó negativo en 239 casos (14,8%). En 956 casos (59,4%) el tratamiento fue ambulatorio, mientras que 653 episodios (40,6%) requirieron ingreso hospitalario.

Tabla 1. Características de la cohorte total de 1.515 pacientes incidentes en diálisis peritoneal y de la muestra de 1.180 pacientes con información sobre adecuación y transporte peritoneal incluidos en el análisis multivariante

	Global	Adecuación y transporte peritoneal disponible		
	(n = 1.515)	Sí (n = 1.180)	No (n = 335)	p
Edad (años) (media ± DE)	52,9 ± 16,3	52,8 ± 16,4	53,5 ± 16	0,57
Hombres	844 (55,7%)	672 (56,9%)	172 (51,3%)	0,09
Meses en DP (mediana)	19	20	14	<0,001
Modalidad previa a DP				<0,001
- Prediálisis	1153 (76%)	920 (78%)	233 (69,6%)	
- Hemodiálisis	331 (21,8%)	236 (20%)	95 (28,4%)	
- Trasplante renal	31 (2%)	24 (2%)	7 (2%)	
Período				0,03
- 1993-1995	224 (14,8%)	163 (13,8%)	61 (18,2%)	
- 1996-2000	613 (40,4%)	496 (42%)	117 (34,9%)	
- 2001-2005	678 (44,8%)	521 (44,2%)	157 (46,9%)	
Etiología de la ERC				0,27
- Glomerular	404 (26,7%)	314 (26,6%)	90 (26,7%)	
- Intersticial	300 (19,8%)	232 (19,7%)	68 (20,3%)	
- Nefropatía diabética	260 (17,2%)	197 (16,7%)	63 (18,8%)	
- Vascular	173 (11,4%)	146 (12,4%)	27 (8,1%)	
- Desconocida	378 (25%)	291 (24,7%)	87 (26%)	
Diabetes mellitus	338 (22,3%)	259 (21,9%)	79 (23,6%)	0,5
Comorbilidad (Davies)				0,13
- No comorbilidad (0)	721 (47,6%)	575 (48,7%)	146 (43,6%)	
- Media (1-2)	647 (42,7%)	488 (41,4%)	159 (47,5%)	
- Alta (≥3)	147 (9,7%)	117 (9,9%)	30 (9%)	
DPA	361 (23,8%)	315 (26,7%)	46 (13,75%)	<0,001
Icodextrina	294 (19,3%)	259 (21,9%)	35 (10,4%)	<0,001
Peritonitis/meses en riesgo	0,053 ± 0,1	0,049 ± 0,1	0,067 ± 0,1	0,78

DE: desviación estándar; ERC: enfermedad renal crónica; DPA: diálisis peritoneal automática.

Supervivencia de los pacientes

Análisis univariante

La supervivencia media de los pacientes con una tasa de peritonitis igual o superior a un episodio cada 24 meses fue de 57 meses (IC 95% 51,1-62,9), significativamente inferior a la de aquellos pacientes con una incidencia de peritonitis inferior (83 meses; IC 95% 74,9-91,1; p <0,001). El análisis de cada peritonitis como una variable cambiante en el tiempo confirma que cada episodio se asocia a un incremento del riesgo de muerte que aumenta progresivamente en el caso de que los episodios se sucedan en el mismo paciente. Así, el primer episodio se asocia a una *hazard ratio* (HR) igual a 2,08 (IC 95% 1,59-2,72; p <0,001); el segundo a una HR igual a 2,72 (IC 95% 1,92-3,85; p <0,001), el tercero a una HR igual a 3,18 (IC 95% 2,07-4,88; p <0,001), el cuarto a una HR igual a 4,76 (IC 95% 2,94-7,62; p <0,001) y el quinto y siguientes a una HR igual a 7,87 (IC 95% 5,16-12; p <0,001). Dicho riesgo aumentado de mortalidad fue mayor para aquellos episodios secundarios a un hongo (HR: 14,29; IC 95% 7,97-25,65; p <0,001), seguidos de los episodios por gram-

negativos (HR: 3,56; IC 95% 2,62-4,83; p <0,001), siendo el menor riesgo el asociado a los episodios secundarios a gérmenes grampositivos (HR: 2,23; IC 95% 1,72-2,90; p <0,001) (figura 1). El riesgo estimado de mortalidad a largo plazo tras un episodio de peritonitis por *Staphylococcus aureus* (HR 2,25; IC 95% 1,37-3,70; p = 0,001) fue similar al del resto de grampositivos (HR 2,23; IC 95% 1,69-2,93; p <0,001). Además, la necesidad de hospitalización durante el episodio también se asoció con un incremento de la mortalidad a largo plazo (HR 3,62; IC 95% 2,78-4,72; p <0,001), aunque incluso aquellos episodios tratados de forma ambulatoria se asociaron con una significativa inferior supervivencia a largo plazo (HR 1,99; IC 95% 1,53-2,60; p <0,001) (figura 2). Además de las peritonitis, las variables que se asociaron significativamente en el análisis univariante a un incremento de la mortalidad fueron la edad (p <0,001), la inclusión en DP antes del año 2001 (p <0,001), la permanencia previa en HD (p <0,001), la ausencia de un acceso vascular adecuado para HD como motivo de elección de la técnica (p <0,001), la causa de la ERC (p = 0,002), la comorbilidad medida por el índice de Davies (p <0,001), el uso de icodextrina (p = 0,035), un índice D/P creatinina (D/P creat) superior a 0,65 (p = 0,002), una

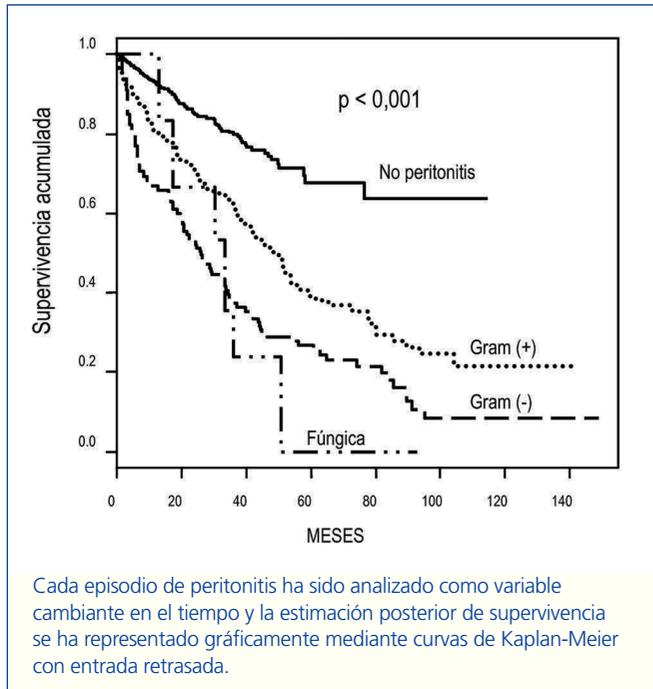


Figura 1. Estimación de la supervivencia de los pacientes después de cada episodio de peritonitis en función del cultivo del efluente.

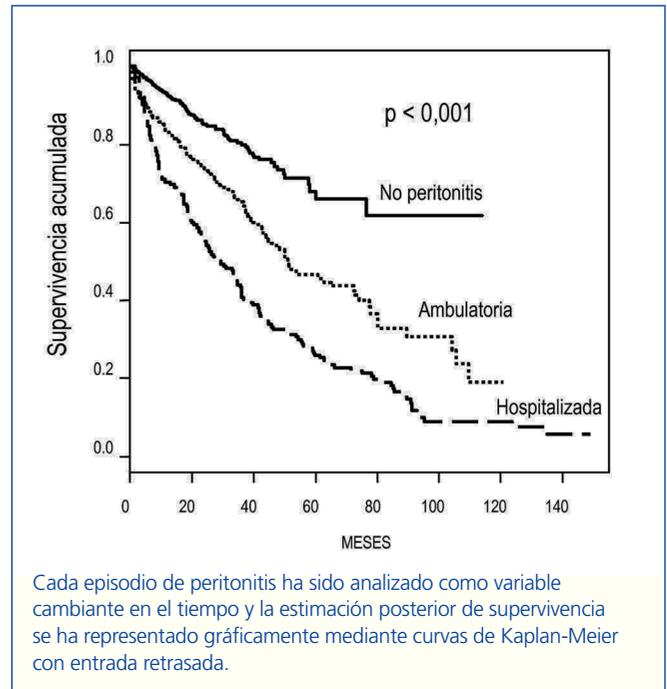


Figura 2. Estimación de la supervivencia de los pacientes después de cada episodio de peritonitis en función de la necesidad de hospitalización.

PCRn menor a 1 g/kg/día ($p < 0,001$) y una función renal residual (FRR) inferior a 3 ml/min ($p < 0,001$).

Análisis multivariante

En el primer modelo multivariante se confirma que cada episodio de peritonitis incrementa el riesgo de mortalidad a largo plazo con una HR ajustada igual a 2,01 (IC 95% 1,53-2,64; $p < 0,001$) (tabla 2). Asimismo, el segundo modelo multivariante muestra cómo el mayor riesgo de muerte aparece tras los episodios de peritonitis fúngica (HR ajustada igual a 5,71; IC 95% 2,76-11,8; $p < 0,001$), siendo menor después de una peritonitis por gramnegativos (HR ajustada igual a 2,43; IC 95% 1,69-3,52; $p < 0,001$), o por grampositivos (HR ajustada igual a 1,73; IC 95% 1,28-2,34; $p < 0,001$) (tabla 3). Otros factores de riesgo independientes asociados con una menor supervivencia en ambos modelos fueron la edad, la ausencia de un adecuado acceso vascular para HD, la comorbilidad y una FRR baja o inexistente (tablas 2 y 3).

Supervivencia en la técnica

La supervivencia media en la técnica fue significativamente inferior en aquellos pacientes con una incidencia de peritonitis superior a la media de un episodio cada 24 meses (69,9 meses; IC 95% 61,8-78) respecto a aquellos con una incidencia

de peritonitis inferior (101,2 meses; IC 95% 92,8-109,5; $p < 0,001$). El estudio univariante mostró, además, que el riesgo de fracaso de la técnica se incrementó en función del número de episodios de peritonitis en el mismo paciente, con una HR igual a 2,21 para el primero (IC 95% 1,80-2,70; $p < 0,001$), igual a 3,35 para el segundo (IC 95% 2,60-4,31; $p < 0,001$), igual a 4,19 para el tercero (IC 95% 3,09-5,69; $p < 0,001$), igual a 4,46 para el cuarto (IC 95% 3,02-6,59; $p < 0,001$) e igual a 8,50 a partir del quinto episodio (IC 95% 6,11-11,81; $p < 0,001$). Asimismo, el riesgo de ser transferido a HD demostró ser diferente para los episodios secundarios a grampositivos (excluido *Staphylococcus aureus*) (HR igual a 2,09; IC 95% 1,69-2,59; $p < 0,001$), aquellos con cultivo positivo para *Staphylococcus aureus* (HR igual a 2,34; IC 95% 1,61-3,39; $p < 0,001$), los secundarios a gérmenes gramnegativos (HR igual a 4,01; IC 95% 3,20-5,03; $p < 0,001$), y las peritonitis fúngicas (HR igual a 29,76; IC 95% 21,31-41,58; $p < 0,001$) (figura 3). Otros factores asociados con el fracaso de la técnica en el análisis univariante fueron la causa de la enfermedad renal crónica (ERC) ($p = 0,04$), el uso de diálisis peritoneal automática (DPA) ($p = 0,001$), el uso de icodextrina ($p = 0,02$), un índice D/P creat superior a 0,65 ($p = 0,002$), una FRR inferior a 3 ml/min ($p = 0,001$) y unos valores de PCRn inferiores a 1 g/kg/día ($p = 0,04$). El análisis multivariante confirmó a los episodios de peritonitis como el único factor asociado de forma independiente con la supervivencia técnica, con una HR ajustada igual a 1,29 (IC 95% 1,21-1,38; $p < 0,001$), demostrando un riesgo diferente en función del germen causal (tabla 4).

Tabla 2. Primer modelo multivariante mediante regresión de Cox con los factores predictivos de mortalidad en 1.180 pacientes incidentes en diálisis peritoneal

	HR	IC 95%	p
Edad (1)			
- 50-59 años	1,95	1,22-3,11	0,004
- 60-69 años	2,84	1,86-4,32	<0,001
- ≥70 años	4,74	3,15-7,12	<0,001
Modalidad previa a DP (2)			
- Hemodiálisis	0,96	0,64-1,43	0,85
- Trasplante	1,16	0,27-4,93	0,84
Motivo de elección de DP (3)			
- Ausencia de acceso vascular para HD	1,48	1,09-2,01	0,01
- Causas médicas	1,2	0,86-1,65	0,27
Período (4)			
- 1993-1995	1,04	0,67-1,61	0,84
- 1996-2000	1,14	0,80-1,64	0,45
Etiología de la ERC (5)			
- Desconocida	1,05	0,62-1,42	0,79
- Intersticial	1,09	0,70-1,70	0,68
- Vascular	0,89	0,57-1,39	0,63
- Nefropatía diabética	0,91	0,58-1,44	0,7
Comorbilidad (Davies) (6)			
- 1-2 (media)	2,07	1,49-2,85	<0,001
- ≥3 (alta)	4,05	2,66-6,17	<0,001
DPA	1,34	0,96-1,88	0,084
Icodextrina	0,95	0,61-1,48	0,85
D/P creatinina ≥ 0,65	1,09	0,81-1,47	0,56
FRR (FGRe) (7)			
- 1-3 ml/min	0,46	0,33-0,65	<0,001
- ≥3 ml/min	0,32	0,23-0,45	<0,001
Kt/V peritoneal (<1,7)	0,95	0,70-1,29	0,77
PCRn (8)			
- 1-1,2 g/kg/día	0,88	0,62-1,23	0,47
- ≥1,2 g/kg/día	0,69	0,44-1,06	0,09
Peritonitis (cada episodio)	2,01	1,53-2,64	<0,001

(1) Riesgo comparado con <50 años. (2) Riesgo comparado con «prediálisis». (3) Riesgo comparado con «electiva».

(4) Riesgo comparado con «2001- 2005». (5) Riesgo comparado con «glomerular». (6) Riesgo comparado con «no comorbilidad». (7) Riesgo comparado con «<1 ml/min». (8) Riesgo comparado con PCRn <1 g/kg/día.

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; DP: diálisis peritoneal; HD: hemodiálisis; ERC: enfermedad renal crónica; DPA: diálisis peritoneal automática; FRR: función renal residual; FGRe: filtrado glomerular renal estimado; PCR: tasa de catabolismo proteico.

DISCUSIÓN

El hecho de no analizar correctamente como cambiantes aquellas variables que se modifican con el transcurso del tiempo es motivo de importantes sesgos que afectan a los resultados de muchos estudios observacionales publicados incluso en las revistas de mayor impacto¹⁵. En este estudio analizamos por primera vez los episodios de peritonitis como una variable cambiante en el tiempo con objeto de poder estimar su potencial impacto en la mortalidad y en el fracaso de la técnica a medio-largo plazo en el paciente en DP. Nuestros resultados muestran que las peritonitis no sólo afectan a la su-

pervivencia del paciente a corto plazo, sino que también lo hacen a un plazo más largo en esa mayoría de pacientes que responde al tratamiento y supera el episodio. Además, ese incremento en el riesgo de muerte y/o de fracaso de la técnica asociado a las peritonitis es independiente de la presencia de otros factores pronósticos ya conocidos, tales como la edad avanzada, la comorbilidad o la ausencia de FRR¹⁶⁻¹⁸. Hasta la fecha muy pocos estudios han valorado el impacto de las peritonitis en la supervivencia a largo plazo de los pacientes en DP^{11,12}. Fried, et al. estudiaron la influencia de las peritonitis en la mortalidad de 516 pacientes de una única unidad de DP, demostrando una inferior supervivencia en aquellos pacien-

Tabla 3. Segundo modelo multivariante mediante regresión de Cox con los factores predictivos de mortalidad en 1.180 pacientes incidentes en diálisis peritoneal

	HR	IC 95%	p
Edad (1)			
- 50-59 años	1,81	1,13-2,90	0,013
- 60-69 años	2,74	1,79-4,20	<0,001
- ≥ 70 años	4,79	3,19-7,21	<0,001
Modalidad previa a DP (2)			
- Hemodiálisis	0,98	0,65-1,46	0,92
- Trasplante	1,22	0,28-5,19	0,79
Motivo de elección de DP (3)			
- Ausencia de acceso vascular para HD	1,42	1,04-1,93	0,026
- Causas médicas	1,25	0,90-1,72	0,18
Período (4)			
- 1993-1995	1,06	0,69-1,65	0,77
- 1996-2000	1,17	0,82-1,68	0,37
Etiología de ERC (5)			
- Desconocida	0,98	0,65-1,48	0,94
- Intersticial	1,07	0,69-1,66	0,76
- Vascular	0,90	0,57-1,41	0,66
- Nefropatía diabética	0,95	0,60-1,51	0,86
Comorbilidad (Davies) (6)			
- 1-2 (media)	2,03	1,47-2,81	<0,001
- ≥ 3 (alta)	3,80	2,49-5,80	<0,001
DPA	1,31	0,93-1,84	0,12
Icodextrina	0,99	0,64-1,54	0,99
D/P creatinina ≥0,65	1,06	0,79-1,44	0,66
FRR (FGR) (7)			
- 1-3 ml/min	0,47	0,33-0,66	<0,001
- ≥3 ml/min	0,34	0,24-0,47	<0,001
Kt/V peritoneal (<1,7)	0,98	0,72-1,34	0,93
PCRn (8)			
- 1-1,2 g/kg/día	0,84	0,60-1,19	0,34
- ≥1,2 g/kg/día	0,67	0,43-1,03	0,07
Peritonitis por grampositivos (cada episodio)	1,73	1,28-2,34	<0,001
Peritonitis por gramnegativos (cada episodio)	2,43	1,69-3,52	<0,001
Peritonitis fúngica (cada episodio)	5,71	2,76-11,8	<0,001

(1) Riesgo comparado con <50 años. (2) Riesgo comparado con «prediálisis». (3) Riesgo comparado con «electiva». (4) Riesgo comparado con «2001- 2005». (5) Riesgo comparado con «glomerular». (6) Riesgo comparado con «no comorbilidad». (7) Riesgo comparado con «<1 ml/min». (8) Riesgo comparado con PCRn <1 g/kg/día.

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; DP: diálisis peritoneal; HD: hemodiálisis; ERC: enfermedad renal crónica; DPA: diálisis peritoneal automática; FRR: función renal residual; FGR: filtrado glomerular renal estimado; PCR: tasa de catabolismo proteico.

tes con más de un episodio de peritonitis cada 25 meses¹¹. Más recientemente, Sipahioglu, et al. comunicaron su experiencia con 423 pacientes, también de un único centro, mostrando un aumento del riesgo de muerte en los pacientes con una tasa de peritonitis superior (*HR* ajustada igual a 1,87 por cada incremento de *un* episodio por año en DP)¹². Por primera vez, y mediante la aplicación de técnicas de regresión para variables cambiantes en el tiempo, nuestro estudio es capaz de estimar el incremento medio en el riesgo de muerte que supone cada episodio de peritonitis, ajustándolo, además, al

resto de variables significativas (*HR* igual a 2,01; IC 95% 1,53-2,64). Más aún, nuestros resultados muestran que la sucesión de episodios de peritonitis sobre un mismo paciente incrementa de forma progresiva su impacto negativo sobre la supervivencia. Es importante destacar que incluso aquellos episodios tratados de forma ambulatoria por tratarse de pacientes en buena situación clínica y con una adecuada respuesta al tratamiento se asocian posteriormente a un incremento significativo en la mortalidad a medio-largo plazo. El efecto deletéreo de los episodios de peritonitis sobre la super-

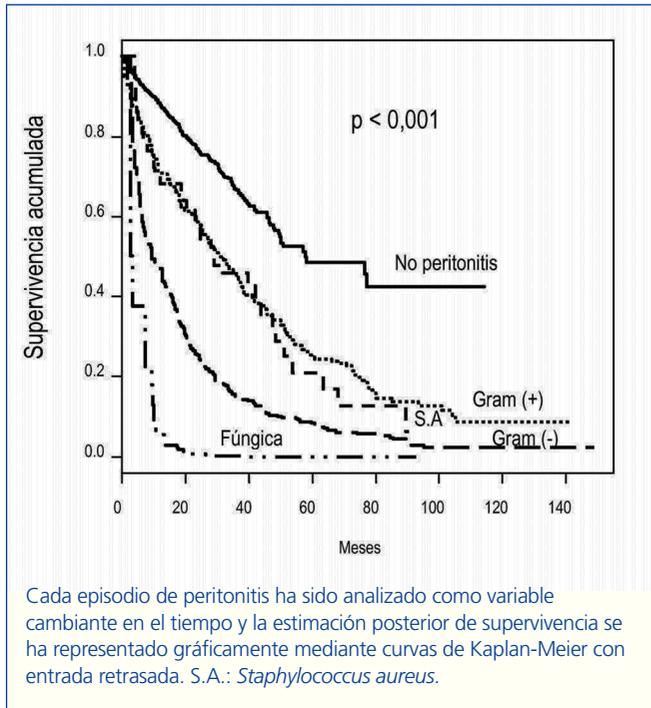


Figura 3. Estimación de la supervivencia en la técnica después de cada episodio de peritonitis en función del cultivo del efuyente.

vivencia de los pacientes a medio-largo podría explicarse por su potencial contribución en el desarrollo del llamado síndrome

de malnutrición-inflamación-arteriosclerosis (MIA)¹⁹. En este sentido, recientemente se ha podido demostrar que cada episodio de peritonitis supone un incremento del estado inflamatorio de los pacientes en DP que perdura mucho más allá de la resolución clínica del mismo²⁰. Esta situación de inflamación, traducida en el ámbito serológico en un aumento de los niveles de PCR, se acompañaría de un deterioro nutricional que se manifestaría en forma de un descenso del índice de masa corporal, al que podría contribuir el aumento concomitante de los niveles séricos de leptina por su conocida acción anorexígena²⁰. Todas estas alteraciones se mantendrían incluso seis semanas después de la remisión clínica del episodio, momento en el cual aún persistiría la situación de deterioro nutricional con niveles de prealbúmina todavía inferiores a los previos al episodio infeccioso²⁰. Así, cada episodio de peritonitis estaría condicionando un deterioro del estado nutricional del paciente y la exacerbación de la situación de inflamación previa, potenciando el desarrollo de arteriosclerosis y aumentando así su riesgo cardiovascular¹⁹. Precisamente, la persistencia de niveles elevados de PCR sérica tras la resolución del episodio de peritonitis se ha relacionado con una inferior supervivencia *a posteriori* tanto a corto como a largo plazo²⁰⁻²². En este sentido, es interesante destacar cómo incluso en los estudios en los que sólo se ha analizado la mortalidad directa a corto plazo atribuida a cada episodio de peritonitis se ha podido objetivar que la causa inmediata del fallecimiento es una complicación cardiovascular hasta en el 41,5% de los casos⁸. Finalmente, se ha sugerido que el mantenimiento de la inflamación y sus exacerbaciones durante

Tabla 4. Análisis mediante regresión multivariante de Cox con los factores predictivos de fracaso de la técnica en 1.180 pacientes incidentes en DP

	HR	IC 95%	p
Etiología de la ERC (1)			
- Desconocida	1,04	0,96-1,13	0,28
- Intersticial	1,07	0,98-1,17	0,12
- Vascular	1,03	0,93-1,14	0,55
- Nefropatía diabética	1,00	0,91-1,10	0,96
DPA	0,99	0,91-1,07	0,81
Icodextrina	1,07	0,97-1,19	0,14
D/P creatinina $\geq 0,65$	1,01	0,95-1,07	0,74
FRR (FGRe) (2)			
- 1-3 ml/min	0,93	0,85-1,02	0,11
- ≥ 3 ml/min	0,94	0,87-1,01	0,11
PCRn (3)			
- 1-1,2 g/kg/día	1,04	0,97-1,12	0,22
- $\geq 1,2$ g/kg/día	1,02	0,95-1,10	0,52
Peritonitis por grampositivos (cada episodio)	1,25	1,16-1,35	<0,001
Peritonitis por gramnegativos (cada episodio)	1,30	1,17-1,45	<0,001
Peritonitis fúngica (cada episodio)	3,03	2,24-4,10	<0,001

(1) Riesgo comparado con «glomerular». (2) Riesgo comparado con «<1 ml/min». (3) Riesgo comparado con PCRn <1 g/kg/día.

DP: diálisis peritoneal; HR: *hazard ratio*; ERC: enfermedad renal crónica; FRR: función renal residual; FGRe: filtrado glomerular renal estimado; PCR: tasa de catabolismo proteico.

cada episodio de peritonitis podrían contribuir a la pérdida progresiva de la FRR, afectando de esta forma indirectamente a la supervivencia de los pacientes^{23,24}. En cualquier caso, nuestro estudio demuestra que la asociación de las peritonitis con la supervivencia a largo plazo de los pacientes es independiente de la FRR del paciente en el momento del episodio. Más aún, nuestro estudio es capaz de detectar diferencias significativas en la supervivencia a partir de cada episodio de peritonitis en función del germen responsable. Así, el mayor impacto sobre la mortalidad lo estarían ejerciendo las peritonitis fúngicas, seguidas de las peritonitis por gramnegativos y, por último, las secundarias a gérmenes grampositivos (figura 3 y tabla 3). Hasta la fecha, sólo el trabajo referido de Fried, et al. había analizado el impacto del germen causal en la supervivencia a largo plazo de los pacientes en DP, y llegaba a conclusiones similares¹¹. El resto de estudios se habían centrado en la mortalidad inmediata asociada al episodio o tasa de letalidad^{4,7,25}, demostrando todos ellos también una mortalidad superior en las peritonitis fúngicas, seguidas por las producidas por gramnegativos. Por tanto, de acuerdo con la experiencia previa publicada y con nuestros resultados podemos concluir que el perfil de agresividad clínica de los diferentes gérmenes a corto plazo se mantiene si tenemos en cuenta la supervivencia de los pacientes a un plazo más largo.

En nuestra serie, los episodios de peritonitis son la única variable que se asocia de forma independiente con la supervivencia en la técnica de DP. Aunque el transporte peritoneal elevado y la pérdida de la FRR se asocian de forma significativa con la supervivencia en la técnica en el análisis univariante, ambos factores pierden dicha asociación en el análisis multivariante, lo que sugiere que el uso de la DPA puede contribuir al tratamiento de altos transportadores y pacientes anúricos y con ello a su permanencia en la técnica en condiciones adecuadas^{26,27}. Además, si tenemos en cuenta que la incidencia de peritonitis no ha sido incluida en la mayoría de estudios previos de supervivencia, es plausible considerar que la asociación descrita en otros estudios entre una FRR baja y el fracaso de la técnica puede explicarse al menos en parte por la menor incidencia descrita de peritonitis en los pacientes con una mayor FRR²⁸, o incluso por la contribución que dichos episodios ejercen en la pérdida de la misma^{23,24}. De igual forma, el hecho de que el uso de soluciones de icodextrina y de DPA se asocie con una inferior supervivencia técnica en el estudio univariante, pero no en el multivariante, sugiere un probable sesgo de selección de ambas opciones terapéuticas para aquellos pacientes con condiciones menos favorables para una estancia larga en DP.

Habida cuenta del importante impacto negativo que las peritonitis ejercen sobre la supervivencia de los pacientes y sobre el fracaso de la técnica de DP, es importante destacar cómo en nuestro registro se objetiva un descenso progresivo de las tasas de peritonitis a lo largo de todo el período de estudio.

El análisis de los datos procedentes de un registro conlleva importantes limitaciones. Aunque todos los datos utilizados han sido recogidos de forma prospectiva, la naturaleza retrospectiva de su análisis y el hecho de que no dispongamos de información de adecuación y de transporte peritoneal en 335 pacientes (22,1%) son debilidades del estudio que pueden conllevar un sesgo de selección. Sin embargo, el elevado número total de pacientes analizados, el largo período de seguimiento y el hecho de que la muestra estudiada mediante análisis multivariante no presente diferencias significativas en las variables principales asociadas con la supervivencia nos hace considerar que los resultados obtenidos son totalmente representativos. Por otro lado, cabe, asimismo, reseñar que aunque los modelos para variables cambiantes en el tiempo permiten la estimación del riesgo de muerte o fracaso de la técnica a largo plazo, los índices resultantes están también influenciados por los eventos ocurridos a corto plazo, lo cual debe ser tenido en cuenta a la hora de interpretar los resultados.

En resumen, nuestro estudio muestra que cada episodio de peritonitis se asocia de forma independiente con un aumento de la mortalidad y del fracaso de la técnica no sólo a corto, sino también a largo plazo. Por ello, nuestros resultados sugieren que la incidencia de peritonitis debe ser considerada como un factor de riesgo clave en todo estudio de supervivencia en el ámbito de la DP. Por último, la importancia de minimizar la incidencia de peritonitis para mejorar la supervivencia de los pacientes queda, asimismo, patente.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mactier R. Peritonitis is still the achilles's heel of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2009;29(3):262-6.
2. Pérez Contreras J, Miguel A, Sánchez J, Rivera F, Olivares J. A prospective multicenter comparison of peritonitis in peritoneal dialysis patients aged above and below 65 years. *Levante PD Multicenter Group. Adv Perit Dial* 2000;16:267-70.
3. Gil Cunquero JM, Marrón B. La realidad y la percepción de las infecciones en diálisis. *Nefrología* 2010;1(Supl Ext 1):56-62.
4. Mujais S, Story K. Peritoneal dialysis in the US: evaluation of outcomes in contemporary cohorts. *Kidney Int* 2006;70(Suppl 103):S21-S26.
5. Davenport A. Peritonitis remains the main clinical complication of peritoneal dialysis: the London, UK, peritonitis audit 2002-2003. *Perit Dial Int* 2009;29(3):297-302.
6. Mujais S. Microbiology and outcomes of peritonitis in North America. *Kidney Int* 2006;70(Suppl 103):S55-S62.

7. Bunke CM, Brier ME, Golper TA. Outcomes of single organism peritonitis in peritoneal dialysis: gram negatives versus gram positives in the Network 9 Peritonitis Study. *Kidney Int* 1997;52(2):524-9.
8. Pérez Fontan M, Rodríguez-Carmona A, García-Naveiro R, Rosales M, Villaverde P, Valdés F. Peritonitis-related mortality in patients undergoing chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2005;25(3):274-84.
9. Kim DK, Yoo TH, Ryu DR. Changes in causative organisms and their antimicrobial susceptibilities in CAPD peritonitis: a single center's experience over one decade. *Perit Dial Int* 2004;24(5):424-32.
10. Kavanagh D, Prescott GJ, Mactier RA. Peritoneal dialysis-associated peritonitis in Scotland (1999-2002). *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(10):2584-91.
11. Fried LF, Bernardini J, Johnston JR, Piraino B. Peritonitis influences mortality in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996;7(10):2176-82.
12. Sipahioglu MH, Aybal A, Unal A, Tokgoz B, Oymak O, Utas C. Patient and technique survival and factors affecting mortality on peritoneal dialysis in Turkey: 12 years' experience in a single center. *Perit Dial Int* 2008;28(3):238-45.
13. Keane WF, Bailie GR, Boeschoten E. International Society for Peritoneal Dialysis. Adult peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations: 2000 update. *Perit Dial Int* 2000;20(4):396-411.
14. Davies SJ, Phillips L, Naish PF, Russell G. Quantifying comorbidity in peritoneal dialysis patients and its relationship to other predictors of survival. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(6):1085-92.
15. Van Walraven C, Davis D, Forster AJ, Wells GA. Time-dependent bias was common in survival analyses published in leading clinical journals. *J Clin Epidemiol* 2004;57(7):672-82.
16. Szeto CC, Wong TY, Chow KM, Leung CB, Law MC, Li PK. Independent effects of renal and peritoneal clearances on the mortality of peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2004;24:58-64.
17. Miguel A, García R, Torregrosa I. Morbimortalidad en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA): Siete años de experiencia. *Nefrología* 1997;17(3):233-40.
18. Coronel F, Cigarrán S, Herrero JA. Morbimortalidad en pacientes diabéticos en diálisis peritoneal. Experiencia de 25 años en un solo centro. *Nefrología* 2010;30(6):626-32.
19. Stenvinkel P, Chung SH, Heimbürger O, Lindholm B. Malnutrition, inflammation and atherosclerosis in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2001;21(Suppl 3):S157-162.
20. Lam MF, Leung JC, Lo WK. Hyperleptinemia and chronic inflammation after peritonitis predicts poor nutritional status and mortality in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(5):1445-50.
21. Zalunardo NY, Rose CL, Ma IW, Altmann P. Higher serum C-reactive protein predicts short and long term outcomes in peritoneal dialysis-associated peritonitis. *Kidney Int* 2007;71(7):687-92.
22. Zalunardo N. Predicting outcome in peritoneal dialysis-related peritonitis: revisiting old themes and slowly moving forward. *Perit Dial Int* 2008;28(4):335-9.
23. Liao CT, Chen YM, Shiao CC. 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;24(9):2909-14.
24. Coronel F, Pérez Flores I. Factores relacionados con la pérdida de diuresis residual en diálisis peritoneal. *Nefrología* 2008;28(Supl 6):39-44.
25. Yang X, Fang W, Bargman JM, Oreopoulos DG. High peritoneal permeability is not associated with higher mortality or technique failure in patients on automated peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2008;28(1):82-92.
26. Brown EA, Davies SJ, Rutherford P. Survival of functionally anuric patients on automated peritoneal dialysis: the European APD Outcome Study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(11):2948-57.
27. Han SH, Lee SC, Ahn SV. Reduced residual renal function is a risk of peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(9):2653-8.