

# Salud percibida, estado funcional y mortalidad en pacientes diabéticos en tratamiento renal sustitutivo: diseño del estudio CALVIDIA

Estudio auspiciado por el grupo de trabajo de la Sociedad Española de Nefrología GEENDIAB (Grupo Español de Estudio sobre Nefropatía Diabética) y financiado por una beca del Fondo de Investigación Sanitaria (96/0301).

**K. López Revuelta\***, **F. J. García López\*\*** y **F. de Alvaro\*\*\***, en representación del grupo CALVIDIA

\*Sección de Nefrología, Hospital General, Segovia. \*\*Unidad de Epidemiología Clínica, Clínica Puerta Hierro, Madrid.

\*\*\*Servicio de Nefrología, Hospital La Paz, Madrid.

**Coordinadores:** K. López Revuelta (Hospital General de Segovia) —investigadora principal—, F. García López (Clínica Puerta de Hierro, Madrid) —epidemiología y estadística—, F. de Alvaro Moreno (Hospital La Paz, Madrid) —presidente del Comité científico.

**Comité científico:** A. Martínez Castela (C.S.U. de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat); J. Alonso Caballero (Instituto Municipal de Investigación Médica, Barcelona); F. Albarez-Ude Cotera (H. General, Segovia); I. Gimeno, J. M.<sup>3</sup> Martínez García (H. de Cruces, Barakaldo); E. Gago González (H. Central de Asturias, Oviedo); J. L. Miguel Alonso (H. La Paz, Madrid).

**Investigadores:** J. Portolés Pérez, C. Gómez Roldán (H. General, Albacete); C. del Pozo Fernández (H. Virgen de los Lirios, Alcoy); A. Fidalgo González (H. Ntra. Sra. de Sonsoles, Avila); Martínez Camps, T. Doñate Cubells (Fundación Puigvert, Barcelona); J. A. Rodríguez, L. Piera Robert (H. Vall d'Hebrón, Barcelona); M.<sup>3</sup> A. Alvarez de Lara Sánchez, M.<sup>3</sup> D. Contreras (H. Reina Sofía, Córdoba); L. Lozano Maneiro, J. Usón (H. Virgen de la Luz, Cuenca); J. Montenegro Martínez, M. Lanzarote Díaz, A. Granado Lanceno (H. General, Galdakao); P. Galindo, C. Soriano (H. Virgen de las Nieves, Granada); D. Jarillo, G. de Arriba (H. General, Guadalajara); J. M.<sup>3</sup> Cruzado Garrit (C.S.U. de Bellvitge, Hospitalet); R. Virto Ruiz, J. M.<sup>3</sup> Logroño González (H. General San Jorge, Huesca); E. Huarte Loza, M. Artamendi (C. H. San Millán-San Pedro, Logroño); P. de Sequera, A. Galera (Fundación Jiménez Díaz, Madrid); J. A. Sánchez Tomero, A. Cirugeda (H. La Princesa, Madrid); F. Alcaraz Muñoz, M. Rodríguez-Gironé (H. Virgen de Arrixaca, Murcia); J. M.<sup>3</sup> Baltar Martín (H. Central de Asturias, Oviedo); J. M.<sup>3</sup> Monfá, E. Hernández (Hospital Río Carrión, Palencia); J. Gascó Company, J. Bestard (H. Son Dureta, Palma de Mallorca); A. Morales Umpiérrez (H. Ntra. Sra. del Pino, Las Palmas); E. Pons, M. García García (C. H. del Parc Taulí, Sabadell); E. Casado Casado (H. General, Segovia); L. M. Pallardó Mateu, J. L. Górriz Teruel (H. Dr. Peset, Valencia); A. Molina Miguel, C. Ruiz (H. Río Hortega, Valladolid); A. Sanjuán Hernández-Franch, M.<sup>3</sup> P. Martínez Rubio (H. Miguel Servet, Zaragoza); J. M.<sup>3</sup> Galcerán Gui, R. García Osuna (H. de Palamós, Girona).

## RESUMEN

**Objetivo:** Estudiar el efecto predictor del estado funcional y de la salud percibida por el paciente en la mortalidad, tanto precoz como tardía, de los pacientes diabéticos que inician tratamiento renal sustitutivo, con independencia de factores clínicos.

**Diseño:** Estudio de cohortes prospectivo. Comparación coetánea con una cohorte de pacientes no diabéticos que comienzan tratamiento renal sustitutivo. Tiempo global de seguimiento de tres años.

**Ambito:** Población que inicia tratamiento renal sustitutivo a cargo de los centros participantes en el estudio.

Recibido: 22-IV-97.

Aceptado: 22-IV-97.

Correspondencia: Dra. K. López Revuelta.

Sección de Nefrología.

Hospital General.

Ctra. de Avila, s/n.

40002 Segovia.

**Sujetos:** Todos los pacientes diabéticos que inicien tratamiento renal sustitutivo y que acepten cumplimentar el cuestionario de salud percibida, hasta un número de 230. Se pretende detectar un riesgo relativo de muerte 2 veces superior en la mitad de casos con peores mediciones en el cuestionario de calidad de vida. En 4 centros seleccionados se incluirán todos los pacientes nuevos no diabéticos, en un número de 100.

**Intervención:** Para la evaluación de la salud percibida se administrará el Cuestionario de salud SF-36, como instrumento genérico. El estado funcional se medirá con la escala de Karnofsky modificada. Las mediciones iniciales se harán en el primer mes del tratamiento. A partir del tercer mes se administrará el instrumento de salud percibida específico para la insuficiencia renal, KDQOL®.

**Variables de resultado:** Mortalidad y sus causas; morbilidad cardiovascular e infecciosa, hospitalizaciones.

**Otras variables predictoras:** Características sociodemográficas, comorbilidad cardiovascular, cerebrovascular, vascular periférica y oftalmológica, albúmina sérica, tipo y adecuación de diálisis.

Palabras clave: **Diabetes Mellitus Insuficiencia renal crónica terminal. Tratamiento renal sustitutivo. Salud percibida. Estado funcional. Mortalidad**

#### PERCEIVED HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE, FUNCTIONAL STATUS, AND MORTALITY IN DIABETIC PATIENTS UNDER RENAL REPLACEMENT THERAPY: DESIGN OF THE CALVIDIA STUDY

##### SUMMARY

**Objective:** To study the predictive effect of functional status and perceived health-related quality of life on both early and late mortality in diabetes patients starting renal replacement therapy, regardless of clinical factors.

**Design:** A prospective cohort study. A cohort of non-diabetes patients at onset of renal replacement therapy will be compared concurrently. The overall follow-up time will be three years.

**Setting:** Population starting renal replacement therapy attended by each of the participant centres.

**Subjects:** Every new diabetic patient starting renal replacement therapy who consents to fill in the health-related quality of life questionnaire, up to a total of 230. We intend to detect a two-fold greater relative risk for death in the half with worse scores compared with the half with better scores in the quality of life questionnaire. In 5 centres every new non-diabetic patient will be included, up to a total of 100.

**Interventions:** The MOS-SF-36 will be administered to evaluate the health-related quality of life. The Karnofsky scale will be used to measure the functional status. The baseline measurements will be made within the first month of treatment. From the third month the KDQOL™, a specific instrument for end-stage renal disease will be administered.

**Outcome variables:** Mortality and its causes; cardiovascular and infectious morbidity and hospital admissions.

**Other predictive variables:** Demographic features; associated cardiovascular, peripheral and visual morbidity; associated stroke; serum albumin; and type and adequacy of dialysis.

Key words: **Diabetes Mellitus End stage renal failure. Renal replacement therapy. Health-related quality of life. Functional status Mortality**

## INTRODUCCION

La diabetes mellitus (DM) constituye la causa más frecuente de insuficiencia renal crónica terminal en el mundo<sup>1</sup>, cifrándose en un 25% de todos los pacientes que comienzan tratamiento renal sustitutivo. Esta proporción es variable en los distintos países. En España, a 31 de diciembre de 1992, la prevalencia de pacientes diabéticos en diálisis era de un 7,3%<sup>2</sup>. Además, la incidencia de pacientes diabéticos que comienzan tratamiento renal sustitutivo es creciente y se atribuye al mayor número de diabéticos de tipo II que comenzaron diálisis en los últimos años, mientras que el número de DM juveniles se mantiene constante<sup>3</sup>.

Se ha observado que los pacientes diabéticos en diálisis tienen mayor mortalidad que el resto de la población con este tratamiento<sup>4, 5</sup>. En el período 1987-1992, en España la supervivencia a los 5 años de los pacientes diabéticos no alcanzaba el 40%<sup>6</sup>, mientras que este porcentaje era del 70% para el resto de pacientes. En el registro de Lombardía, dicha tasa de supervivencia es del 28%<sup>7</sup>. Se han señalado varios factores responsables de esta mayor mortalidad. En primer lugar, los factores de riesgo de mortalidad conocidos en el conjunto de pacientes en diálisis (la edad avanzada, las cifras de tensión arterial elevadas o excesivamente bajas<sup>8</sup>, la coexistencia de cardiopatía isquémica o enfermedad vascular periférica, la hipoalbuminemia<sup>5</sup> y peores parámetros de adecuación de diálisis<sup>9, 10</sup>) suelen ser más prevalentes en los pacientes diabéticos que en el resto. En segundo lugar, parece que el paciente diabético tiene un riesgo mayor de mortalidad intrínseco<sup>11-19</sup>. En tercer lugar, parece que los pacientes con diabetes de tipo II tienen mayor riesgo de mortalidad que los de tipo I<sup>20</sup>. La modalidad de diálisis no parece influir en la supervivencia, aunque hay resultados discrepantes<sup>21, 22</sup> y no se han hecho ensayos clínicos aleatorizados para resolver esta cuestión.

En los últimos años está cobrando gran interés la medición de la salud percibida en la población en tratamiento renal sustitutivo. El término «salud percibida» abarca distintas «dimensiones» relacionadas directamente con la salud, como la duración de la vida, las incapacidades, el estado funcional, las percepciones de salud y las oportunidades<sup>23</sup>.

Aunque la influencia de factores biológicos sobre la salud percibida es innegable, ésta puede reflejar también la interacción de muchos otros factores, algunos no medibles por variables clínicas o biológicas. Es un fenómeno reconocido que pacientes con los mismos criterios clínicos presenten respuestas totalmente distintas en su estado funcional y emocional<sup>24</sup>. La percepción del clínico de la calidad de vida de los pacientes es a menudo distinta de la percibida por ellos mismos. Los pacientes con insuficiencia renal termi-

nal califican su calidad de vida de ser casi tan buena como lo hace la población general<sup>25</sup>. Por otra parte, es posible que la autopercepción de salud del enfermo pueda tener una influencia independiente sobre su mortalidad, a través de su estado emocional.

Se han desarrollado distintos instrumentos de medida de la salud percibida, que pueden clasificarse en genéricos y específicos. Los primeros permiten su aplicación a todas las enfermedades y poblaciones y la comparación consiguiente de sus resultados. Sin embargo, pueden ser poco sensibles para la detección de determinados problemas asociados a enfermedades específicas. Los instrumentos específicos (para determinada enfermedad, función o población) pueden detectar más fácilmente pequeños cambios de interés para el clínico y para el paciente<sup>26</sup>.

Algunos de los instrumentos de medida genéricos se han adaptado al español, como los perfiles *Sickness Impact Profile* (perfil de las consecuencias de la enfermedad)<sup>27</sup>, *Nottingham Health Profile* (Perfil de Salud de Nottingham)<sup>28, 29</sup> y *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form* (Cuestionario de Salud SF-36)<sup>30</sup> y la escala de utilidades *EuroQol*<sup>31</sup>. Varios instrumentos genéricos de medición de salud percibida se han administrado a pacientes con insuficiencia renal terminal en su forma completa<sup>32-36</sup> o en parte<sup>37</sup>. También se han desarrollado instrumentos específicos para los pacientes con insuficiencia renal terminal<sup>38-40</sup>, todos ellos en proceso de adaptación al español.

En contextos distintos a la insuficiencia renal terminal se ha observado que la autopercepción de la salud y las mediciones de estado funcional predicen mortalidad<sup>41-43</sup> y que además lo hacen de modo independiente de las medidas objetivas de salud física<sup>44, 45</sup>.

En el tratamiento renal sustitutivo se ha observado que la escala de realización de Karnofsky<sup>46-48</sup>, el índice *Spitzer Quality of Life Index*<sup>48</sup> y otros menos conocidos<sup>49</sup> tienen valor predictivo independiente de mortalidad. En pacientes diabéticos se ha visto que las dimensiones físicas del *Sickness Impact Profile* también predicen mortalidad, en particular en los de tipo II<sup>50</sup>.

Distintos autores<sup>51, 52</sup> han referido un peor estado funcional, medido por la escala de Karnofsky, en los pacientes diabéticos en diálisis que en el resto de pacientes con otras causas de insuficiencia renal. Otros estudios no encuentran relación entre la existencia de diabetes mellitus y la calidad de vida medida por distintas escalas<sup>53</sup>.

Nuestro objetivo es estudiar la relación del estado funcional y de la salud percibida con la mortalidad, tanto precoz como tardía, en los pacientes diabéticos que inician tratamiento renal sustitutivo, a igualdad de otros factores pronósticos clínicos conocidos, así como su importancia relativa con respecto a otros factores clínicos predictores de la mortalidad. Tam-

bién estudiamos su relación con la morbilidad, su variabilidad independiente de los factores clínicos conocidos y el estado de comorbilidad de los pacientes diabéticos al comenzar el tratamiento renal sustitutivo. Igualmente analizamos los determinantes de la evolución de los índices de salud percibida a lo largo del tiempo en tratamiento sustitutivo y comparamos la salud percibida y el estado funcional de pacientes diabéticos y no diabéticos.

## MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio de cohortes prospectivo de pacientes diabéticos con insuficiencia renal crónica que comienzan tratamiento renal sustitutivo en los Servicios de Nefrología integrantes del grupo CALVIDIA (ver Anexo) desde el 1 de junio de 1996. Además se comparan con una segunda cohorte de pacientes no diabéticos que comienzan dicho tratamiento en cinco centros seleccionados.

Se incluyen todos los pacientes diabéticos que lleven en tratamiento renal sustitutivo menos de un mes y que acepten cumplimentar el instrumento de salud percibida. Los pacientes no diabéticos incluidos deben cumplir el mismo criterio. Los criterios de exclusión son la negativa del paciente a colaborar en la cumplimentación del cuestionario, su muerte antes de la inclusión efectiva en el estudio e impedimentos físicos o psíquicos para colaborar en la administración de los cuestionarios. El período de reclutamiento previsto es de 2 años, y el de seguimiento es de 1 a 3 años, de modo que el estudio se cerrará el 31 de mayo de 1999.

La salud percibida se valora inicialmente mediante el instrumento genérico Cuestionario de Salud SF-36. En el tercer mes del tratamiento renal sustitutivo y anualmente se administra la versión reducida del KDQOL<sup>®40</sup>, un instrumento específico para la insuficiencia renal terminal, que está traducido y en fase de validación al español, que contiene el Cuestionario de salud SF-36 como su núcleo básico. Cada paciente rellenará estos cuestionarios, en su domicilio si es posible, a no ser que presente problemas de lectura o exprese su deseo de ser entrevistado, en cuyo caso será administrado por el investigador. Para la valoración del estado funcional se utiliza la escala de Karnofsky modificada<sup>54-56</sup>, cumplimentada por el investigador de cada centro, que se mide al inicio y anualmente.

La variable de resultado principal es el estado vital (supervivencia o mortalidad). Se define mortalidad global la ocurrida desde la inclusión del paciente hasta el final del estudio, mortalidad precoz la ocurrida dentro de los tres primeros meses desde el inicio del tratamiento renal sustitutivo y mortalidad tar-

día la ocurrida después de 90 días hasta el final del estudio. Las variables de resultado secundarias son la mortalidad específica —cardiovascular, cerebrovascular, infecciosa, cáncer, abandono de la técnica, otras causas y de causa desconocida—, la morbilidad —número y días de hospitalización, así como sus causas (cardiovascular, cerebrovascular, infecciosa, complicaciones del acceso vascular, complicaciones asociadas a diálisis peritoneal, incluidas las peritonitis, cirugía u otras); complicaciones que no hayan requerido hospitalización.

Las variables iniciales se recogen en el primer mes. Datos sociodemográficos: sexo, edad, estado civil, personas con quien vive, ciudad de residencia, nivel de ingresos mensuales netos de su unidad familiar, propiedad de automóvil; propiedad de vivienda, nivel máximo de estudios finalizados, ocupación laboral desempeñada en la actualidad o la última desarrollada, así como la situación laboral o de empleo en dicha ocupación<sup>57</sup>. Variables relacionadas directamente con la diabetes: año del diagnóstico, tratamiento inicial al ser diagnosticado, existencia de antecedentes de cetoacidosis, tratamiento con insulina y, en ese caso, año de su inicio.

VARIABLES RELACIONADAS CON LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA: causa o causas (nefropatía diabética, glomerulonefritis crónica, nefropatía tubulo-intersticial, enfermedad renal poliquística del adulto, nefroangiosclerosis, nefropatía isquémica, otras) y su grado de certeza diagnóstica (biopsia o diagnóstico clínico). Se indica si se ha hecho un seguimiento de la insuficiencia renal previo al estadio terminal en la consulta de nefrología desde al menos doce meses antes del inicio del tratamiento renal sustitutivo.

VARIABLES DE COMORBILIDAD: se recogen la presencia de complicaciones asociadas a la diabetes y patologías pronósticas de mortalidad basadas en las variables definidas por Charlson y cols.<sup>58, 59</sup> para la población general y en los hallazgos específicos en la población en insuficiencia renal terminal<sup>8-16</sup>:

1) Patología cardíaca: infarto de miocardio; angina de pecho; insuficiencia cardíaca; otras, como valvulopatías, arritmias cardíacas...

2) Patología vascular periférica: amputaciones por gangrena o motivos isquémicos; insuficiencia arterial aguda sin amputación; claudicación intermitente o intervención de algún tipo de by-pass por insuficiencia arterial; aneurismas torácicos o abdominales no intervenidos de al menos 6 centímetros de diámetro.

3) Patología cerebrovascular: antecedentes de accidente cerebrovascular agudo; antecedentes de ataque isquémico transitorio.

4) Hipertensión arterial: hipertensión arterial conocida (cifras TAS > 160 o TAD > 100 mm de Hg) y, en su caso, fecha de diagnóstico y si recibió tratamiento.

5) Complicaciones visuales: existencia de retinopatía diabética y tipo según diagnóstico oftalmológico (no proliferativa, maculopatía, proliferativa, y si ha sido tratado con fotocoagulación con láser) u otra alteración visual.

6) Patología neurológica: a) central: demencia; parálisis de cualquier tipo, incluido accidente cerebrovascular; b) periférica y autonómica: neuropatía periférica que reclame atención médica; hipotensión ortostática que sea limitante para su vida diaria; gastroparesia.

7) Enfermedad pulmonar crónica.

8) Hepatopatía crónica: leve (hepatopatía crónica o cirrosis sin hipertensión portal); moderada-severa (cirrosis con hipertensión portal).

9) Úlcera péptica.

10) Enfermedades del tejido conectivo (incluye lupus eritematoso sistémico, polimiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, polimialgia reumática y artritis reumatoide moderada o severa).

11) Linfomas (mieloma, enfermedad de Hodgkin, linfoma, macroglobulinemia de Waldenström y otros).

12) Leucemias (leucemias crónicas o agudas de origen mielóide o linfocíticas y policitemia vera).

13) Tumores sólidos: tumores de mama, pulmón, colon, próstata..., con o sin evidencia de metástasis. Todos los criterios clínicos de diagnóstico se obtienen de la historia clínica, que en algunas circunstancias ha mostrado ser la mejor fuente de información de variables predictoras de mortalidad<sup>60</sup>.

Para cada una de las condiciones comórbidas se hace una clasificación funcional de su grado de afectación, que intenta valorar la respuesta que presenta el paciente a dicho problema desde el punto de vista del bienestar físico, independientemente de la severidad biológica. Esta clasificación la hace el investigador y la divide en cuatro tipos, según el grado de limitación de la actividad física: no, leve, moderada y grave. En el caso de la cardiopatía se utiliza la clasificación de la New York Heart Association, y en la patología vascular periférica y en la oftalmológica se utilizan sendas clasificaciones específicas.

Otras variables: hábito de fumar, parámetros antropométricos (peso, talla, índice de masa corporal), hipertensión arterial actual y variables analíticas en el comienzo del tratamiento renal sustitutivo (creatinina, albúmina, colesterol total, triglicéridos, hemoglobina glicosilada, hemoglobina, aclaramiento de creatinina, anticuerpos frente al VIH). Variables en relación en el tratamiento renal sustitutivo: fecha de inicio, tipo de tratamiento (hemodiálisis —tipo de membranas, convencionales o bicompatibles—, diálisis peritoneal —continua ambulatoria, automatizada—, trasplante renal, necesidad de acceso vascular transitorio para hemodiálisis, ubicación de la diálisis —hospital, centro, diálisis domiciliaria—, grado

de adecuación de diálisis —en la hemodiálisis, porcentaje de la reducción de la urea intradiálisis<sup>9</sup>; en diálisis peritoneal, el Kt/V semanal).

También se recoge información sobre el tipo de medicación recibida durante el tratamiento sustitutivo: fármacos antihipertensivos (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas del calcio, betabloqueantes, otros), fármacos hipolipemiantes, eritropoyetina, medicación psicotrópica, el número total de fármacos prescritos al día y el número de tomas de medicamentos al día.

Trimestralmente se comprueba el estado vital y las incidencias de mortalidad. Anualmente se repiten las mediciones del estado funcional y de la salud percibida y se actualizan los datos sobre el tipo de tratamiento renal sustitutivo, la adecuación de diálisis, las determinaciones analíticas y la medicación recibida.

Se comparará la supervivencia de dos grupos definidos por las dos mitades resultantes de la distribución de puntuaciones en las escalas agrupadas del Cuestionario de Salud SF-36. El tamaño de la muestra se basa en una estimación de la mediana de supervivencia de la mitad de los pacientes diabéticos con mejores índices<sup>61-63</sup>, con un año y medio de reclutamiento y con un tiempo de seguimiento adicional de otro año y medio, y con una potencia estadística de 0,80 y un error alfa de 0,05 para detectar un riesgo relativo de muerte 2 veces superior en la mitad de pacientes con mejores mediciones<sup>64</sup>. Para el grupo de pacientes no diabéticos que inician diálisis se ha determinado un tamaño de conveniencia de 100 pacientes. Para la comparación de la supervivencia de estos grupos se efectuará inicialmente un análisis univariante con la prueba de *Log-Rank* y con el método de riesgos proporcionales de Cox. Posteriormente, para corregir el cierto efecto previsible aportado por otras variables confusoras, se efectuará un análisis multivariante con el modelo de riesgos proporcionales de Cox tanto para la mortalidad tardía en 2 años como para la mortalidad precoz a los tres meses, si se cumplen las condiciones de aplicación del modelo estadístico. Con ello se determinarán los riesgos relativos de muerte para cada variable predictora estudiada con la inclusión en el modelo inicial de todas las variables comórbidas citadas, y en el modelo final sólo aquellas variables que mantengan significación estadística, además de las escalas agrupadas del Cuestionario de Salud SF-36. Como variables predictoras posibles se incluirán todas las recogidas en la comorbilidad inicial y el centro de procedencia. Se efectuará un análisis similar, pero considerando el Cuestionario de Salud SF-36 como variable cuantitativa o mediante una categorización no binaria, según si se cumplen las condiciones de aplicación del modelo de Cox. Se reproducirán los mismos análisis sustituyendo el Cuestionario de Salud SF-36 por la escala de Kar-

nofsky y el Cuestionario KDQOL®. Por último, se efectuará un análisis multivariante que combine simultáneamente las tres escalas como variables predictoras, si no aparece colinealidad estadística. Para estudiar cuánta variabilidad de la escala de calidad de vida se explica por la variabilidad de las demás variables se efectuará un análisis de regresión lineal múltiple, en el que la variable dependiente es la escala estudiada y las variables independientes serán los factores pronósticos clínicos medidos en el estudio. Se efectuarán sucesivas comparaciones de medias de las puntuaciones de las escalas entre los sujetos diabéticos y los sujetos no diabéticos, mediante un análisis de varianza si se dan las condiciones de homogeneidad de varianzas y de normalidad de sus distribuciones. En caso contrario se compararán mediante la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney. Para estudiar la influencia de los distintos centros, se efectuará un análisis de regresión de las puntuaciones de los índices restringido a los pacientes de los centros que reclutan tanto pacientes diabéticos como no diabéticos con respecto a dos variables: enfermedad de base (diabetes o no) y centro. Posteriormente se añadirán al modelo las variables comórbidas que presenten significación estadística en el modelo final. Si la distribución de las puntuaciones no sigue la normalidad se efectuarán análisis de regresión logística múltiple con las puntuaciones categorizadas en dos mitades o un análisis multinomial si se dividen en más de dos. Para la comparación de las mediciones de las tres escalas hechas al cabo de un año se utilizará un análisis de regresión lineal múltiple en el que la variable de resultado será la segunda medición de la escala y como variables independientes se incluirán las variables pronósticas medidas, además de la primera medición. Todos los estimadores se presentarán con sus correspondientes intervalos de confianza del 95%. La significación estadística se establece en valores de probabilidad iguales o inferiores a 0,05. Todos los contrastes de hipótesis serán de dos colas.

## DISCUSION

Si se demuestra que el estado funcional y la salud percibida predicen la mortalidad de los pacientes diabéticos en tratamiento renal sustitutivo, un paso siguiente sería la investigación de medidas encaminadas a mejorar estos indicadores, tanto en la etapa inicial del tratamiento como, si es posible, en la etapa prediálisis. Si se observa una predicción patente de la mortalidad precoz, se podrían establecer criterios cuantitativos más sólidos para recomendar la exclusión de determinados casos en los que concurren varios factores pronósticos negativos y, por tanto, cuya probabilidad de muerte precoz sea muy

alta. La información cuantitativa que se puede desprender de este estudio ayudará a una planificación de estrategias y a una distribución de recursos más acorde con criterios de coste-efectividad.

El Cuestionario de Salud SF-36 (al igual que el perfil de las consecuencias de la enfermedad y el perfil de salud de Nottingham) posee validez convergente y discriminativa, fiabilidad, sensibilidad a los cambios y capacidad para diferencias subgrupos. De todos los cuestionarios genéricos validados al español es el que combina mejor las dimensiones de autopercepción de la salud y de estado funcional, que son las que han tenido un efecto predictor de mortalidad en otras enfermedades. Además, su popularidad, su facilidad de administración y el hecho de que constituye el núcleo central en la medida de calidad de vida específica para la insuficiencia renal terminal (KDQOL®) nos han decidido a la elección del Cuestionario de Salud SF-36 como el instrumento genérico del estudio y la del cuestionario KDQOL® como instrumento específico.

Este estudio presenta una serie de limitaciones. La asociación de la salud percibida y del estado funcional con la mortalidad y la morbilidad, tanto aisladamente como, si se comprueba, independientemente de otros factores pronósticos, no demostraría inequívocamente una relación causa-efecto entre ambas, sino una relación predictora. Este aspecto es importante de cara a la toma de decisiones o de previsión, pero la interpretación no debe sacarse de ese contexto. El grupo de no diabéticos se incluye como patrón de referencia de los indicadores del estado funcional y de la salud percibida del grupo de diabéticos. El análisis de la influencia de la salud percibida medida con el Cuestionario de Salud SF-36 sobre la mortalidad en los no diabéticos requeriría posiblemente un tamaño de muestra mayor, que está fuera del alcance de nuestro estudio. Las dificultades logísticas hacen que este grupo de pacientes se estudie en sólo cinco centros seleccionados. Un muestreo aleatorio en cada centro habría supuesto muchas dificultades prácticas. Esto plantea el riesgo de cierto sesgo de selección de los pacientes por las características de los centros designados. Para eludir dicho sesgo, en el análisis estadístico se realizará una comparación de los indicadores del estado funcional y de salud percibida en ambos grupos, restringida a los centros que los reclutan.

Las mediciones de la calidad de vida en el primer mes de inicio del tratamiento renal sustitutivo pueden ser alteradas por la llamada «luna de miel de la diálisis», que podría hacer que el paciente sobreestime su calidad de vida. Este fenómeno no se da en todos los pacientes y también puede haber otros factores que alteren la percepción de la cali-

dad de vida en sentido contrario. En cualquier caso, al haberse establecido el primer mes del inicio del tratamiento renal sustitutivo como período de recogida de datos inicial, se reduce la diversidad de condiciones externas y se aproxima más al escenario futuro en el que se estudiaría la calidad de vida en todos los pacientes que comenzaran tratamiento renal sustitutivo si los hallazgos del estudio refuerzan su valor pronóstico.

Un punto fuerte de este estudio de cohortes es la previsión de una tasa ínfima de pérdidas en el seguimiento. La asistencia periódica a la hemodiálisis o a las revisiones de la diálisis peritoneal hace difícil la pérdida en el seguimiento de estos pacientes. Aun en los casos de traslado a otros centros, el seguimiento es factible bien directamente, cuando siguen revisiones periódicas en el centro de referencia, o indirectamente si las hacen en un segundo centro dependiente del primero. Son muy raros los casos que se trasladan a otras zonas, y aun así estos pacientes también son fáciles de rastrear.

Otro problema con este tipo de diseño es la inclusión en el análisis de todas las variables confusoras existentes. Con la medición del índice de comorbilidad de Charlson<sup>58, 59</sup> y de las variables que predicen mortalidad en el tratamiento renal sustitutivo intentamos corregir su influencia sobre el análisis del valor independiente de las escalas de salud percibida y estado funcional sobre la mortalidad.

## BIBLIOGRAFIA

- Port FK: Worldwide demographics and future trends in end-stage renal disease. *Kidney Int* 43 (Supl. 41): S4-S7, 1993.
- Barrio V: Comunicación personal de datos del Registro de la Sociedad Española de Nefrología.
- Piccoli GB, Quarello F, Bonello F, Salomone M, Triolo G, Maffei S, Jadarola GM, Stramignoni E, Borca M, Beltrame G: Diabetic patients on dialysis: A changing picture. *Kidney Int* 43 (Supl. 41): S14-S17, 1993.
- U.S. Renal Data System: Comorbid conditions and correlations with mortality risk among 3,399 incident hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 20 (Supl. 2): 32-38, 1992.
- Mailloux LU, Belluchi AG, Mossey RT, Napolitano B, Moore T, Wilkes BM, Bluestone PA: Predictors of survival in patients undergoing dialysis. *Am J Med* 84: 855-862, 1988.
- Sociedad Española de Nefrología. Comité de Registro: Informe preliminar del Comité de Registro de Diálisis y Trasplante de la SEN. XXV Reunión Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. Alicante, 1994.
- Marcelli D: Prognosis of diabetic patients on dialysis: analysis of Lombardy Registry data. *Nephrol Dial Transplant* 10: 1895-1900, 1995.
- 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* 49: 1379-1385, 1996.
- Owen WFJ, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM: The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 329: 1001-1006, 1993.
- Laird NM, Berkey CS, Lowrie EG: Modeling success of failure of dialysis therapy: the National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int* 23 (Supl. 13): S101-S106, 1983.
- Hutchinson TA, Thomas CD, McGibbon B: Predicting survival in adults with end-stage renal disease: an age equivalence index. *Ann Intern Med* 96: 417-423, 1982.
- García-García G, Deddens JA, D'Achiardi-Rey R, First MR, Samuels SJ, Kant S, Pollak VE: Results of treatments of patients with end-stage renal disease: a multivariate analysis of risk factors and survival in 341 successive patients. *Am J Kidney Dis* 5: 10-18, 1985.
- 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* 15: 458-482, 1990.
- Wright LF: Survival in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 17: 25-28, 1991.
- Khan IH, Catto GRD, Edward N, Fleming LW, Henderson IS, MacLeod AM: Influence of coexisting disease on survival on renal-replacement therapy. *Lancet* 341: 415-418, 1993.
- Byrne C, Vernon P, Cohen JJ: Effect of age and diagnosis on survival of older patients beginning chronic dialysis. *JAMA* 271: 34-36, 1994.
- Locatelli F: Conditions in Lombardy (Italy) versus the United States. *Kidney Int* 50: 1013-1018, 1996.
- Shinzato T: Survival in long-term hemodialysis patients: results from the annual survey of the Japanese Society for Dialysis Therapy. *Nephrol Dial Transplant* 11: 2139-2142, 1996.
- Keane WF, Collins AJ: Influence of co-morbidity on mortality and morbidity in patients treated with hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 24: 1010-1018, 1994.
- Zimmerman: Long-term outcome of diabetic patients receiving peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 16: 63-68, 1996.
- Maiorca R, Vonesh EF, Cavalli P, De-Vecchi A, Giangrande A, La Greca G, Scarpioni LI, Bragantini L, Cancarini GC, Cantaluppi A, Catelnovo C, Castiglioni A, Poisetti PG, Viglino G: A multicenter, selection-adjusted comparison of patient and technique survivals on CAPD and hemodialysis. *Perit Dial Int* 11: 118-127, 1991.
- Held PJ, Port FK, Turenne MN, Gaylin DS, Hamburger RJ, Wolfe RA: Continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis: comparison of patient mortality with adjustment for comorbid conditions. *Kidney Int* 45: 1163-1169, 1994.
- Patrick DL, Bergner M: Measurement of health status in the 1990s. *Annu Rev Public Health* 11: 165-183, 1990.
- Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL: Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med* 118: 622-629, 1993.
- Evans RW, Manninen DL, Garrison LP, Hart G, Blagg CR, Gutman RA, Hull AR, Lowrie EG: The quality of life of patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 312: 553-559, 1985.
- Patrick DL, Deyo RA: Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life. *Med Care* 27: S217-S232, 1989.
- Badía X, Alonso J: Adaptación de una medida de la disfunción relacionada con la enfermedad: la versión española del Sickness Impact Profile. *Med Clin (Barc)* 102: 90-95, 1994.
- Alonso J, Antó JM, Moreno C: Spanish version of the Nottingham Health Profile: translation and preliminary validity. *Am J Public Health* 80: 704-708, 1990.
- Alonso J, Prieto L, Antó JM: The Spanish version of the Nottingham Health Profile: a review of adaptation and instrument characteristics. *Qual Life Res* 3: 385-393, 1994.

30. Alonso J, Prieto L, Antó JM: La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc)* 104: 771-776, 1995.
31. Badía X, Fernández E, Segura A: Influence of socio-demographic and health status variables on evaluation of health states in a Spanish population. *Eur J Public Health* 5: 87-93, 1995.
32. Hart LG, Evans RW: The functional status of ESRD patients as measured by the Sickness Impact Profile. *J Chron Dis* 40: 117S-130S, 1987.
33. Badía X, Alonso J, Brosa M, Lock P: Reliability of the Spanish version of the Nottingham Health Profile in patients with stable end-stage renal disease. *Soc Sci Med* 38: 153-158, 1994.
34. Kurtin PS, Davies AR, Meyer KB, DeGiacomo JM, Kantz ME: Patient-based health status measure in outpatient dialysis: Early experiences in developing an outcome assessment program. *Med Care* 30: MS136-MS149, 1992.
35. Meyer KB, Espindle DM, DeGiacomo JM, Jenuleson CS, Kurtin PS, Davies AR: Monitoring dialysis patients' health status. *Am J Kidney Dis* 24: 267-269, 1994.
36. Alvarez-Ude F, Vicente E, Badía X: La medida de la calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes en programa de hemodiálisis y diálisis peritoneal continua ambulatoria de Segovia. *Neftrología* 15: 572-580, 1995.
37. Revicki DA, Brown RE, Feeny DH, Henry D, Teehan BP, Rudnick MR, Benz RL: Health-related quality of life associated with recombinant human erythropoietin therapy for predialysis chronic renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 25: 548-554, 1995.
38. Parfrey PS, Vavasour H, Bullock M, Henry S, Harnett JD, Gault MH: Development of a health questionnaire specific for end-stage renal disease. *Nephron* 52: 20-28, 1989.
39. Laupacis A, Muirhead N, Keown P, Wong C: A disease-specific questionnaire for assessing quality of life in patients on hemodialysis. *Nephron* 60: 302-306, 1992.
40. Hays RD, Kallich JD, Mapes DL, Coons SJ, Carter WB: Development of the Kidney Disease Quality of Life (KDQOL™) instrument. *Quality of Life Res* 3: 329-338, 1991.
41. Reuben DB, Siu AL, Kimpau S: The predictive validity of self-report and performance-based measures of function and health. *J Gerontol Med Sci* 47: M106-M110, 1992.
42. Reuben DB, Rubenstein LV, Hirsch SH, Hays RD: Value of functional status as a predictor of mortality: results of a prospective study. *Am J Med* 93: 663-669, 1992.
43. Ganz PA, Lee JJ, Siau J: Quality of life assessment. An independent prognostic variable for survival in lung cancer. *Cancer* 67: 3131-3135, 1991.
44. Mossey JM, Shapiro E: Self-rated health: a predictor of mortality among the elderly. *Am J Public Health* 72: 800-808, 1982.
45. Idler EL, Kasl S: Health perceptions and survival: do global evaluations of health status really predict mortality? *J Gerontol Soc Sci* 46: S55-S65, 1991.
46. Karnofsky DA, Burchenal JH: The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. En McLeod CM (ed): *Evaluation of chemotherapeutic agents*. Nueva York: Columbia University, 191-205, 1949.
47. Husebye DG, Westlie L, Styrvoky TJ, Kjellstrand CM: Psychological, social, and somatic prognostic indicators in old patients undergoing long-term dialysis. *Arch Inter Med* 147: 1921-1924, 1987.
48. McClellan WM, Anson C, Birkeli K, Tuttle E: Functional status and quality of life: predictors of early mortality among patients entering treatment for end stage renal disease. *J Clin Epidemiol* 44: 83-89, 1991.
49. Kutner NG, Lin LS, Fielding B, Brogan D, Hall WD: Continued survival of older hemodialysis patients: investigation of psychosocial predictors. *Am J Kidney Dis* 24: 42-49, 1994.
50. Medina RA, Pugh JA, Monterrosa A, Cornell J: Minority advantage in diabetic end-stage renal disease survival on hemodialysis: due to different proportions of diabetic type? *Am J Kidney Dis* 28: 226-234, 1996.
51. Gutman RA, Stead WW, Robinson RR: Physical activity and employment status of patients on maintenance dialysis. *N Engl J Med* 312: 553-559, 1985.
52. Carlson DM, Johnson WJ, Kjellstrand CM: Functional status of patients with end-stage renal disease. *Mayo Clin Proc* 62: 338-344, 1987.
53. Auer J, Gokal R, Stout JP, Hillier WF, Kincey J, Simon LG, Oliver DO: The Oxford-Manchester study of dialysis patients. Age, risk factors and treatment method in relation to quality of life. *Scand J Urol Nephrol* (Supl. 131): 31-37, 1990.
54. Ifudu O, Mayers J, Matthew J, Tan CC, Cambridge A, Friedman EA: Dismal rehabilitation in geriatric inner-city hemodialysis patients. *JAMA* 217: 29-33, 1994.
55. Hutchinson TA, Boyd NF, Feinstein AR: Scientific problems in clinical scales, as demonstrated in the Karnofsky index of performance status. *J Chron Dis* 32: 661-666, 1979.
56. Schagg CC, Heinrich RL, Ganz PA: Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncol* 2: 187-193, 1984.
57. Alvarez Dardet C, Alonso J, Domingo A, Regidor E: La medición de la clase social en ciencias de la salud. Informe de un grupo de trabajo de la Sociedad Española de Epidemiología. Barcelona: SG Editores, SA, 1995.
58. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 40: 373-383, 1987.
59. Charlson ME, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J: Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 47: 1245-1251, 1994.
60. Gómez Farias MA, McClellan W, Soucie JM, Mitch WE: A prospective comparison of methods for determining if cardiovascular disease is a predictor of mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 23: 382-388, 1994.
61. Tschöpe W, Koch M, Thomas B, Ritz E: Serum lipids predict cardiac death in diabetic patients on maintenance hemodialysis. Results of a prospective study. The German Study Group Diabetes and Uremia. *Nephron* 64: 354-358, 1993.
62. Diabetic end stage renal failure. The Wellington experience 1975-1988. *Aust N Z J Med* 21: 29-35, 1991.
63. Byrne C, Vernon P, Cohen JJ: Effect of age and diagnosis on survival of older patients beginning chronic dialysis. *JAMA* 271: 34-36, 1994.
64. Dupont WD, Plummer WD Jr: Power and sample size calculations: A review and computer program. *Control Clin Trials* 11: 116-128, 1990.