

# ¿Qué intervenciones terapéuticas durante el estadio prediálisis de la enfermedad renal crónica se asocian a una mejor supervivencia en diálisis?

Francisco Caravaca, Raúl Alvarado, Guadalupe García-Pino, Rocío Martínez-Gallardo, Enrique Luna

Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Cristina. Badajoz

Nefrología 2014;34(4):469-76

doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Apr.12277

## RESUMEN

**Introducción:** El cuidado especializado de los pacientes en estadios avanzados de la enfermedad renal crónica (ERC) se asocia a una mejor supervivencia en diálisis, pero se desconoce qué tratamientos favorecen específicamente esta evolución. **Objetivos:** Analizar las intervenciones terapéuticas habituales en el estadio de ERC avanzada y establecer cuáles de ellas se asocian a una mejor supervivencia en diálisis y su relación con las causas de muerte. **Material y métodos:** Estudio de cohortes, prospectivo y de observación, que incluyó a 591 pacientes que iniciaron diálisis (491 hemodiálisis y 100 diálisis peritoneal), que habían sido controlados previamente en la consulta de ERC. Las intervenciones terapéuticas analizadas fueron: tratamientos antihipertensivos, estatinas, antiagregantes plaquetarios, inhibidores de la xantina-oxidasa, corrección de la acidosis metabólica, tratamiento con captadores de fósforo (cálcicos o no), vitamina D (calcitriol o paricalcitol), eritropoyetina y disponibilidad de fístula arterio-venosa interna (FAVI). La asociación independiente de cada uno de estos tratamientos con la mortalidad en diálisis fue analizada mediante modelos de regresión de Cox con ajuste a edad, sexo, tiempo de seguimiento prediálisis, función renal al inicio de diálisis, comorbilidad, albumina sérica y proteína C reactiva, y con estratificación al tipo de diálisis. **Resultados:** Con una mediana de seguimiento de 28 meses, la cifra total de fallecidos fue de 191 (32 %). En los modelos multivariantes se observó que, además de la edad, el índice de comorbilidad y la albúmina sérica, el tratamiento prediálisis con inhibidores de la enzima de conversión y/o antagonistas de los receptores de la angiotensina, la corrección de la acidosis con bicarbonato sódico y la FAVI al inicio de la hemodiálisis se asociaron de forma significativa con una mejor supervivencia en diálisis. No se observaron diferencias en las causas de muerte entre los diferentes tratamientos analizados. **Conclusión:** Estos resultados sugieren un posible beneficio diferido de algunos tratamientos en estadios prediálisis sobre la evolución en diálisis. Además, el inicio de hemodiálisis sin una FAVI, y por tanto la necesidad de utilización de catéteres endovenosos, empeora el pronóstico de estos pacientes.

**Palabras clave:** Mortalidad. Diálisis. Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Prediálisis.

**Correspondencia:** Francisco Caravaca  
Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Cristina.  
Avda. Elvás, S/N. 06080 Badajoz.  
fcaravacam@senefro.org

*During the pre-dialysis stage of chronic kidney disease, which treatment is associated with better survival in dialysis?*

## ABSTRACT

**Introduction:** Specialised care of patients in advanced stages of chronic kidney disease (CKD) is associated with better survival in dialysis, but it is not known which treatments specifically favour this outcome. **Objectives:** To analyse normal treatment in advanced stages of CKD and establish which treatments are associated with better survival in dialysis as well as their relationship with causes of death. **Material and method:** Cohort, prospective observational study of 591 patients who started dialysis (491 haemodialysis and 100 peritoneal dialysis), who had previously been controlled in the CKD clinic. The treatments analysed were: antihypertensive treatments, statins, platelet antiaggregants, xanthine oxidase inhibitors, correction of metabolic acidosis, treatment with (calcium or non-calcium) phosphate binders, vitamin D (calcitriol or paricalcitol), erythropoietin and the availability of an internal arteriovenous fistula (IAVF). The independent association of each of these treatments with mortality in dialysis was analysed using Cox regression models adjusted for age, sex, pre-dialysis monitoring time, renal function at the start of dialysis, comorbidity, serum albumin and C-reactive protein, and with stratification of the type of dialysis. **Results:** With a median follow-up period of 28 months, the total number of patients who died was 191 (32%). In the multivariate models, we observed that, in addition to age, the comorbidity index, serum albumin, pre-dialysis treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and/or angiotensin II receptor antagonists, correction of acidosis with sodium bicarbonate and IAVF at the start of haemodialysis were significantly associated with better survival in dialysis. We did not observe differences in causes of death among the different treatments analysed. **Conclusion:** These results suggest a potential delayed benefit of some treatments in pre-dialysis stages on the outcome of dialysis. Furthermore, beginning dialysis without an IAVF, and therefore the need for intravenous catheters, worsens prognosis in these patients.

**Keywords:** Mortality. Dialysis. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. Pre-dialysis.

## INTRODUCCIÓN

La mortalidad en pacientes sometidos a diálisis sigue siendo muy elevada. La edad y la comorbilidad son los principales

determinantes de la mortalidad en esta población, pero obviamente estos factores son poco o nada modificables.

Una peculiaridad epidemiológica de los pacientes en diálisis es la ausencia de asociación entre los factores clásicos de riesgo cardiovascular y la mortalidad<sup>1</sup>. Más aun, los escasos estudios aleatorizados realizados en esta población no han demostrado claros beneficios sobre la supervivencia con el uso de diversos medicamentos de contrastada utilidad en la población no urémica o con otras medidas terapéuticas basadas en sólidos principios fisiopatológicos<sup>2</sup>.

Por otro lado, algunos estudios han alertado sobre el riesgo potencial de medicamentos de uso frecuente en la enfermedad renal crónica (ERC) como la eritropoyetina (EPO)<sup>3</sup> o las sales de calcio<sup>4</sup>, añadiendo si cabe más dificultad y confusión al manejo de estos pacientes.

El cuidado especializado de los pacientes en estadios avanzados prediálisis de la ERC es considerado de forma unánime como un factor que beneficia la supervivencia en diálisis<sup>5,6</sup>. En estas consultas de enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) se suelen realizar numerosas intervenciones terapéuticas, como controlar la presión arterial, corrección del estado de sobrehidratación, de la acidosis metabólica, de las alteraciones óseo-minerales, de la anemia, la realización del acceso vascular, la elección del momento de inicio de la diálisis, etc., pero se desconoce qué importancia tiene y qué beneficio puede aportar específicamente cada uno de estos tratamientos a la supervivencia del paciente en diálisis.

Con el objetivo de analizar las intervenciones terapéuticas habituales en el estadio ERCA y establecer cuáles de ellas se asocian a una mejor supervivencia en diálisis y su relación con las causas de muerte, se realizó este estudio prospectivo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron 591 pacientes con las características demográficas y clínicas que se muestran en la tabla 1. Los criterios de inclusión fueron: haber iniciado tratamiento de diálisis en el Hospital Infanta Cristina de Badajoz durante el período comprendido entre octubre de 1999 hasta enero de 2012, y haber sido controlado previamente en la consulta de ERCA de este mismo hospital. No se excluyó a ningún paciente.

En 491 pacientes se inició hemodiálisis (HD) y en 100 diálisis peritoneal (DP). No hubo ningún trasplante renal prediálisis.

La información sobre el tratamiento que estaban realizando los pacientes se obtuvo mediante anamnesis y revisión de la historia clínica.

Las intervenciones terapéuticas durante el estadio prediálisis que se analizaron en este estudio fueron: tratamiento con inhi-

**Tabla 1.** Características clínicas y tratamientos recibidos en los pacientes incluidos en el estudio

N.º total de pacientes	591
Edad, años	61 ± 15
Sexo, varones/mujeres	329/262
Diabetes, %	32 %
Tiempo de seguimiento ERCA, mediana días	318 (125-657) <sup>a</sup>
Pacientes con seguimiento ERCA > 90 días, %	83
Índice de comorbilidad de Davies, ausente/leve-moderado/severo	255/274/62
HD/DP, n pacientes	491/100
Filtrado glomerular al inicio de diálisis, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	7,8 ± 1,8
Albúmina sérica, g/dl	3,85 ± 0,51
Proteína C reactiva, mg/l	3,79 (1,35-9,03) <sup>a</sup>
IECA/ARA, %	73
Antagonistas de canales del calcio, %	50
Diuréticos, %	60
Betabloqueantes, %	23
Estatinas, %	53
Antiagregantes plaquetarios, %	28
Inhibidores de la xantina-oxidasa, %	23
Tratamiento bicarbonato sódico, %	46
Captor de fósforo, %	91
Captor de fósforo con calcio, %	71
Tratamiento con vitamina D, %	13
Tratamiento con EPO, %	71
FAV, % pacientes HD	51

ARA: antagonistas de los receptores de angiotensina; DP: diálisis peritoneal; EPO: eritropoyetina; ERCA: enfermedad renal crónica avanzada; FAV: fístula arterio-venosa; HD: hemodiálisis; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

<sup>a</sup> Mediana y rangos intercuartílicos.

bidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y/o antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA), diuréticos, antagonistas del calcio, betabloqueantes, estatinas, antiagregantes plaquetarios, inhibidores de la xantina-oxidasa, corrección de la acidosis metabólica con bicarbonato sódico, tratamiento con captadores de fósforo (cálcicos o no), sales de calcio, vitamina D activa (calcitriol o paricalcitol) y corrección de la anemia mediante EPO. Además, se incluyó como intervención terapéutica la realización de una fístula arterio-venosa interna (FAVI) y que esta fuera utilizable en el momento del inicio de la diálisis.

Las covariables que se incluyeron para ajustar los modelos de supervivencia fueron: edad, sexo, índice de comorbilidad de Davies (tres subgrupos: sin comorbilidad, leve-moderada y severa), diagnóstico de diabetes mellitus, concentraciones de albúmina sérica (bromo-cresol verde, Advia Chemistry, Siemens Healthcare Diagnostics) y proteína C reactiva (alta sensibilidad por inmunometría de quimioluminiscencia en fase sólida, Immulite, Siemens). También se incluyeron como potenciales variables de confusión el filtrado glomerular (MDRD-4) al inicio de la diálisis y el tiempo de seguimiento en la consulta de ERCA (superior o inferior a 90 días).

El no disponer de una FAVI funcional en los pacientes incluidos en este estudio que iniciaron HD pudo deberse a una de las siguientes causas: fracaso (trombosis) de algún intento de realización, rechazo por parte del paciente a su realización o tiempo insuficiente de seguimiento prediálisis.

Los pacientes fueron seguidos en su evolución en diálisis, siendo la muerte por cualquier causa el único evento de estudio. El período de seguimiento se inició con la primera diálisis y los pacientes fueron censurados (censura no informativa) por finalización de recogida de datos (septiembre de 2012), pérdida de seguimiento o trasplante renal.

También se recogió la causa de fallecimiento, estableciéndose cinco grupos etiológicos: muerte súbita, cardiovascular, infecciosa, tumoral y otras.

Para analizar si existía asociación entre las diferentes intervenciones terapéuticas prediálisis y la supervivencia en diálisis, se utilizaron curvas de Kaplan-Meier (estudio univariable) y modelos multivariantes de riesgo proporcional de Cox, con cálculo de las tasas instantáneas de riesgo (*hazard ratio*) y sus intervalos de confianza del 95 %. La elección de las covariables en los modelos multivariantes se realizó de forma automática mediante el proceso de eliminación progresiva condicional hacia atrás.

Debido al potencial sesgo de confusión por indicación en la inclusión de pacientes en DP y HD, que no solo diferían en edad y comorbilidad, sino también en otras características que no fueron recogidas como variables pero con potencial influencia en la supervivencia como el nivel socio-económico y cultural o el grado de dependencia, los análisis fueron estratificados según la forma inicial de tratamiento de HD o DP.

El análisis de supervivencia y estratificación entre DP y HD fue considerado en todo caso por intención de tratar, independientemente del tiempo que hubiera permanecido el paciente en una u otra técnica de diálisis.

Para las comparaciones de variables continuas entre los pacientes que sobrevivieron o fallecieron se utilizaron el test *t* de Student o el test de Mann-Whitney, según las característi-

cas de distribución de la variable. El test  $\chi^2$  fue utilizado para la comparación de variables categóricas entre subgrupos.

Los datos se presentan como media  $\pm$  desviación estándar o mediana y rangos intercuartílicos. Una *p* inferior a 0,05 indicó significación estadística. Para los análisis estadísticos y la realización de los gráficos se utilizó el *software* SPSS versión 15.0 (SPSS, Chicago, Estados Unidos) y STATA versión 11.1 (Stata Corporation, Texas, Estados Unidos).

## RESULTADOS

### Mortalidad en diálisis

Con una mediana de seguimiento de 28 meses (rangos intercuartílicos: 13-50 meses), la cifra total de fallecidos fue de 191 (32 %) y la mediana de supervivencia estimada fue de 82 meses (intervalo de confianza al 95 %: 56-108 meses).

Las características demográficas, clínicas y bioquímicas de los pacientes que sobrevivieron o fallecieron se muestran en la tabla 2. Además de los factores muy esperables de estar asociados con la mortalidad como la edad, la comorbilidad, y las concentraciones séricas de albúmina y proteína C reactiva, es destacable el menor tiempo medio de seguimiento en la consulta de ERCA de los pacientes que fallecieron (tabla 2). También se observaron diferencias significativas en los tratamientos prediálisis entre los que sobrevivieron o fallecieron, destacando la asociación positiva con la supervivencia de IECA/ARA, betabloqueantes, estatinas, bicarbonato sódico y captadores de fósforo, incluso las sales de calcio. Por el contrario, la asociación fue negativa para la supervivencia con los diuréticos y en el límite de la significación con los antiagregantes plaquetarios. No se observaron diferencias en el porcentaje de prescripción de EPO, vitamina D o inhibidores de la xantina-oxidasa entre los supervivientes o fallecidos.

El filtrado glomerular con el que se inició la diálisis fue significativamente más elevado en los pacientes que fallecieron y el porcentaje de pacientes con FAVI fue significativamente inferior en este mismo subgrupo (tabla 2).

Los pacientes cuyo tratamiento inicial fue con DP tuvieron una mejor supervivencia que los tratados con HD (figura 1), aunque es importante señalar de nuevo que existían diferencias importantes entre ambos subgrupos con respecto a la edad, la comorbilidad y otros factores de potencial influencia en la supervivencia que no fueron recogidos en este estudio, como el nivel socio-económico, cultural y de dependencia.

### Causas de muerte según tratamientos prediálisis

En la figura 2 se muestran las causas de muerte agrupadas en cinco bloques etiológicos (muerte súbita, cardiovascular,

**Tabla 2.** Características clínicas y tratamientos recibidos en los pacientes que sobrevivieron o fallecieron durante el período de estudio

	Supervivientes	Fallecidos	p
N pacientes	400	191	
Edad	57 ± 16	70 ± 10	< 0,0001
Sexo, % varones	57	54	ns
Tiempo de seguimiento prediálisis, días	344 (133-704) <sup>a</sup>	257 (99-561) <sup>a</sup>	0,02
Diabetes, %	26	43	< 0,0001
Índice de comorbilidad, % grupo comorbilidad ausente/leve-moderado/severo	53/40/7	22/59/19	< 0,0001
Albúmina sérica, g/dl	3,93 ± 0,48	3,68 ± 0,52	< 0,0001
Proteína C reactiva, mg/l	2,97 (1,03-7,37) <sup>a</sup>	4,69 (2,30-15,11) <sup>a</sup>	< 0,0001
IECA/ARA, %	79	61	< 0,0001
Diuréticos, %	56	70	0,001
Antagonistas de canales del calcio, %	48	55	0,113
Betabloqueantes, %	26	19	0,032
Estatinas, %	56	46	0,020
Tratamiento con EPO, %	71	71	ns
Tratamiento con vitamina D, %	14	13	ns
Antiagregantes plaquetarios, %	26	33	0,06
Inhibidores de la xantina-oxidasa, %	24	20	ns
Tratamiento con bicarbonato sódico, %	51	35	< 0,0001
Captadores del fósforo, %	93	86	0,008
Captadores con calcio, %	75	63	0,003
Filtrado glomerular al inicio de diálisis, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	7,61 ± 1,67	8,22 ± 1,93	< 0,0001
FAV funcional, % pacientes iniciaron HD	59 %	36 %	< 0,0001

ARA: antagonistas de los receptores de angiotensina; EPO: eritropoyetina; FAV: fístula arterio-venosa; HD: hemodiálisis; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; ns: no significativo.

<sup>a</sup> Mediana y rangos intercuartílicos.

infecciosa, tumoral y otras causas), según el tipo de diálisis inicial y algunos tratamientos realizados en el estadio prediálisis. Las de origen cardiovascular e infeccioso fueron las causas más frecuentes de mortalidad.

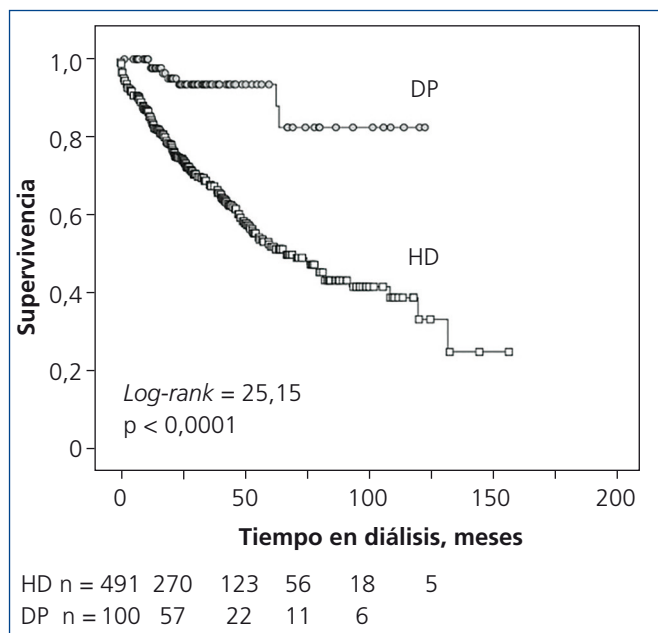
La única diferencia significativa que se observó fue entre la DP y la HD (p = 0,02), mostrando los pacientes en DP ausencia de muerte súbita y, en cambio, una mayor proporción de muerte de origen tumoral, debido al descontrol oncológico de mielomas y leucemias que ya estaban relacionados con el origen de la insuficiencia renal.

No se observaron diferencias significativas en la causa de muerte entre aquellos tratados o no con EPO, vitamina D o sales de calcio. Las diferencias en la causa de la muerte entre los pacientes que iniciaron HD con o sin FAVI tampoco fueron significativas, aunque es destacable una mayor frecuencia de fallecimientos de etiología infecciosa en los que no tenían FAVI.

### Análisis de supervivencia y su asociación con las variables de estudio

En el análisis de regresión de Cox estratificado según el tipo inicial de diálisis (tabla 3) se observó que, además de la edad, el índice de comorbilidad y la albúmina sérica, el tratamiento prediálisis con IECA/ARA y la corrección de la acidosis con bicarbonato sódico se asociaron de forma positiva con la supervivencia en diálisis. También es destacable la asociación favorable y significativa entre la disponibilidad de una FAVI al inicio de la HD y la supervivencia. Por el contrario, la función renal más elevada al inicio de diálisis se asoció con una peor supervivencia.

En la figuras 3 y 4 se muestran las curvas de supervivencia en diálisis de los pacientes que habían sido tratados o no con IECA/ARA durante el período prediálisis. En la figura 5 se muestran las curvas de supervivencia de los pacientes que iniciaron HD con o sin FAVI.



**Figura 1.** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en pacientes que iniciaron hemodiálisis o diálisis peritoneal. También se presenta el número de pacientes en cada grupo al principio de cada período de 25 meses. DP: diálisis peritoneal; HD: hemodiálisis; *Log-rank*: rango logarítmico estimado por el test de Mantel-Haensel.

## DISCUSIÓN

La mortalidad de los pacientes en diálisis continúa siendo muy elevada. Algunas características de la ERC como son la gravedad creciente de sus complicaciones según progresa la insuficiencia renal, así como los efectos adversos acumulativos y algunos de ellos irreversibles, podrían ayudar a entender estos desconcertantes hechos. Así, el control y tratamiento de la enfermedad en estadios menos avanzados podría influir de manera importante en la supervivencia de los pacientes que alcanzan los estadios más avanzados.

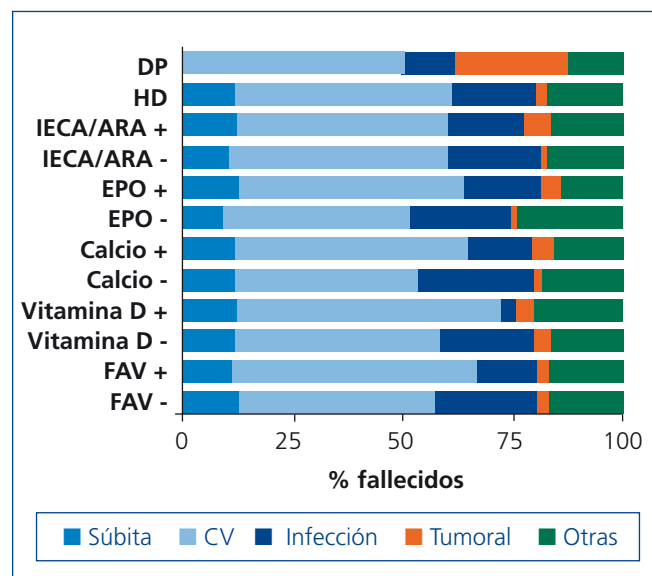
Esta es una hipótesis que explicaría la mejor supervivencia en diálisis de los pacientes que han sido controlados y tratados en las consultas de ERCA.

Los resultados del presente estudio muestran que existen varias intervenciones terapéuticas prediálisis que se asocian de forma significativa con una mejor evolución de los pacientes sometidos a diálisis, pero las únicas que permanecieron en los modelos ajustados a edad, sexo, comorbilidad, tipo de diálisis y otros marcadores pronósticos fueron el tratamiento con IECA/ARA, la corrección de la acidosis metabólica con bicarbonato sódico y la realización de una FAVI en aquellos que iniciaron HD. Por el contrario, no se observó que ninguno de los tratamientos analizados en modelos ajustados se asociara a una peor evolución o a alguna causa específica de muerte.

Por el fuerte sesgo de confusión por indicación del que adolece este estudio no se puede afirmar que exista causalidad entre los efectos terapéuticos directos de estos fármacos y la mejor supervivencia de los pacientes en diálisis, incluso tras el ajuste con las variables de confusión, pero creemos que los datos aportan información que podría ser útil en la predicción de la evolución de los pacientes sometidos a diálisis.

El efecto del tratamiento con IECA o ARA sobre la supervivencia de los pacientes con ERCA o en diálisis es controvertido. Estos fármacos podrían ejercer efectos favorables sobre la función renal residual, el acceso vascular y el miocardio urémico<sup>7</sup>, que a su vez podrían reflejarse en una mejor supervivencia<sup>8</sup>, aunque otros estudios no han podido demostrar este beneficio<sup>9</sup>.

La asociación entre el uso de IECA/ARA en estadio prediálisis y la supervivencia en los pacientes sometidos tanto a DP como a HD es un resultado original de este estudio. Una hipótesis para explicar estos hallazgos podría basarse en un potencial sesgo de supervivencia, es decir, los pacientes que necesitaron, toleraron y sobrevivieron al tratamiento con IECA/ARA en período prediálisis conformarían un grupo selecto con más probabilidades de supervivencia en diálisis. Sin embargo, esta hipótesis nos parece improbable, ya que también hemos observado una mejor supervivencia prediálisis en aquellos tratados con IECA/ARA (observaciones no publicadas).



**Figura 2.** Causas de fallecimiento según el tipo de diálisis, o algunos tratamientos prediálisis, o disponibilidad de fístula arterio-venosa en aquellos que iniciaron hemodiálisis.

ARA: antagonistas de los receptores de angiotensina; CV: cardiovascular; DP: diálisis peritoneal; EPO: eritropoyetina; FAV: fístula arterio-venosa; HD: hemodiálisis; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.



**Tabla 3.** Regresión de Cox multivariante sobre la mortalidad en diálisis

Variable	Hazard ratio	IC 95 % hazard ratio	p
Edad, años	1,036	1,022-1,051	< 0,0001
Índice de comorbilidad (0,1,2)	1,432	1,121-1,829	0,004
Albúmina sérica, g/dl	0,706	0,530-0,941	0,018
IECA/ARA (0,1)	0,660	0,487-0,895	0,007
Tratamiento con bicarbonato sódico (0,1)	0,723	0,530-0,985	0,040
FAVI (0,1)	0,678	0,494-0,931	0,016
Filtrado glomerular al inicio de diálisis, ml/min	1,100	1,021-1,185	0,013

ARA: antagonistas de los receptores de angiotensina; IC: intervalo de confianza; FAVI: fístula arterio-venosa interna; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Fuera del modelo: sexo, diabetes, proteína C reactiva, antagonistas del calcio, eritropoyetina, vitamina D, antiagregantes plaquetarios, inhibidores de la xantina-oxidasa, diuréticos, betabloqueantes, captadores de fósforo, sales de calcio, tiempo en consulta de enfermedad renal crónica avanzada y estatinas (esta última en el límite de significación, *hazard ratio* = 0,748; *p* = 0,058).

Otra hipótesis para explicar esta asociación diferida podría estar relacionada con un «efecto legado». Este término fue originalmente acuñado para describir el efecto favorable de un buen control metabólico durante los estadios iniciales de la diabetes sobre la evolución posterior y sus complicaciones<sup>10</sup>. También se ha especulado con la posibilidad de que este mismo efecto legado pueda lograrse con el control de la hipertensión arterial o con el uso de IECA/ARA<sup>11</sup>, beneficio de supervivencia que podría mantenerse más allá de la interrupción de los fármacos, y por tanto más difícil de apreciar clínicamente.

La acidosis metabólica en la ERC tiene efectos negativos sobre el estado de nutrición, la enfermedad mineral-ósea y la inflamación, y se asocia a una peor supervivencia<sup>12</sup>. La corrección de la acidosis con bicarbonato sódico ha demostrado no solo mejorar el estado de nutrición, sino que además tiene efectos muy positivos en el mantenimiento de la función renal.

En el presente estudio, la corrección de la acidosis con bicarbonato sódico se asoció de forma independiente a una mejor supervivencia en diálisis. Sin embargo, el potencial sesgo de confusión por indicación también impide afirmar la causalidad de esta asociación. Algunos factores de confusión que podrían influir en esta asociación son la menor tendencia a la acidosis que tienen los pacientes diabéticos con ERC<sup>13</sup>, o la asociación entre acidosis y tratamiento con IECA/ARA por acidosis tubular renal tipo IV, o la imposibilidad de prescripción de alcalinos en aquellos que fueron tratados un breve período de tiempo en la consulta de ERCA. Todas estas variables de confusión fueron tenidas en cuenta en los análisis multivariantes de regresión (diagnóstico de diabetes, tratamiento IECA/ARA y tiempo de seguimiento en prediálisis),

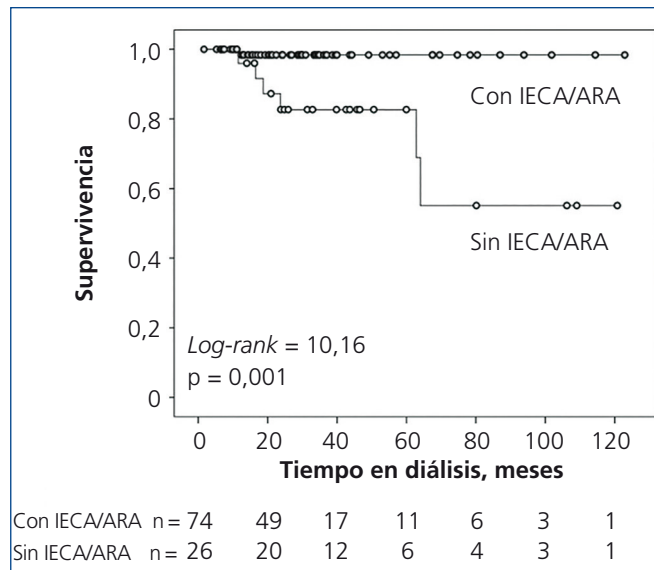
y el tratamiento con bicarbonato mantuvo la significación estadística.

El inicio de HD con una FAVI mejora el pronóstico vital<sup>14</sup>. De acuerdo con estos estudios, también hemos observado una mejor supervivencia en los pacientes con FAVI funcional al inicio de la HD, y esta asociación fue además independiente de otros factores de confusión (edad, sexo, comorbilidad, fármacos, etc.).

Aunque las causas de fallecimiento en los que iniciaron HD con o sin FAVI no fueron significativamente diferentes, sí se observó un mayor porcentaje de muertes por causa infecciosa, quizá en relación con el uso más frecuente de catéteres endovasculares.

La función renal con la que estos pacientes iniciaron la diálisis fue otro determinante de la supervivencia, pero, al contrario de lo que cabría esperar, la asociación fue negativa. De acuerdo con las observaciones de otros autores<sup>15</sup>, es probable que el dato de un mayor filtrado glomerular al inicio de diálisis refleje un peor estado general del paciente, una mayor intolerancia a la uremia, sobre todo relacionada con estados de sobrehidratación y desarrollo de insuficiencia cardíaca. Es también importante señalar que, cuando algún paciente de nuestro estudio necesitó inicio no programado (urgente) de diálisis por alguna de estas complicaciones, la cifra de función renal que se tomó fue la del último control programado, y por tanto este mayor filtrado glomerular no reflejaría la función renal real en el momento de la primera sesión de diálisis.

Este estudio tiene limitaciones principalmente derivadas de los sesgos de confusión (indicación y supervivencia) ya co-



**Figura 3.** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en pacientes que iniciaron diálisis peritoneal y fueron tratados o no con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y/o antagonistas de los receptores de la angiotensina.

También se presenta el número de pacientes en cada grupo al principio de cada período de 20 meses.

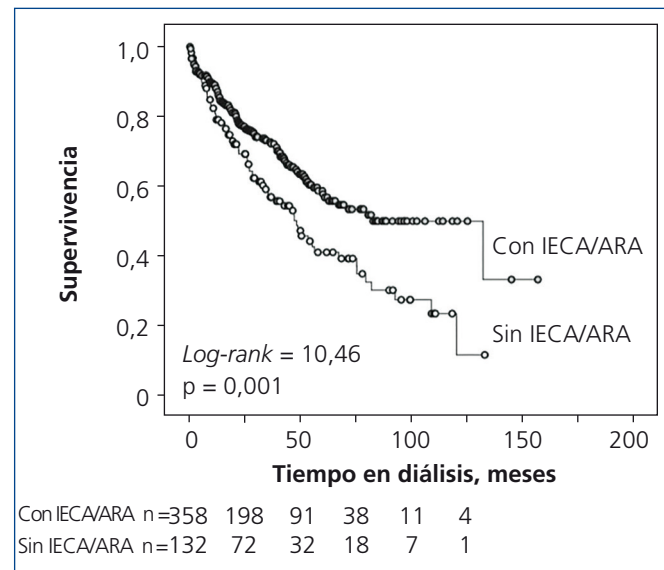
ARA: antagonistas de los receptores de angiotensina; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; *Log-rank*: rango logarítmico estimado por el test de Mantel-Haensel.

mentados. Aunque el efecto de estos sesgos se intenta corregir mediante la estratificación y el ajuste de los modelos con las principales variables de confusión, no es descartable que otras variables no tenidas en cuenta pudieran influir significativamente en los resultados finales.

Otra limitación es la pertenencia de todos los pacientes a un mismo centro, con unos criterios determinados de tratamiento, lo que impide garantizar la reproducción de los resultados con otros criterios distintos de tratamiento.

En conclusión, existen diferencias en los tratamientos prediálisis de los pacientes que sobreviven o fallecen en diálisis. Las diferencias más significativas en modelos estratificados al tipo de diálisis y a los principales factores de confusión son: el tratamiento con IECA/ARA, el tratamiento con bicarbonato sódico y tener una FAVI utilizable en el momento de inicio de la primera HD.

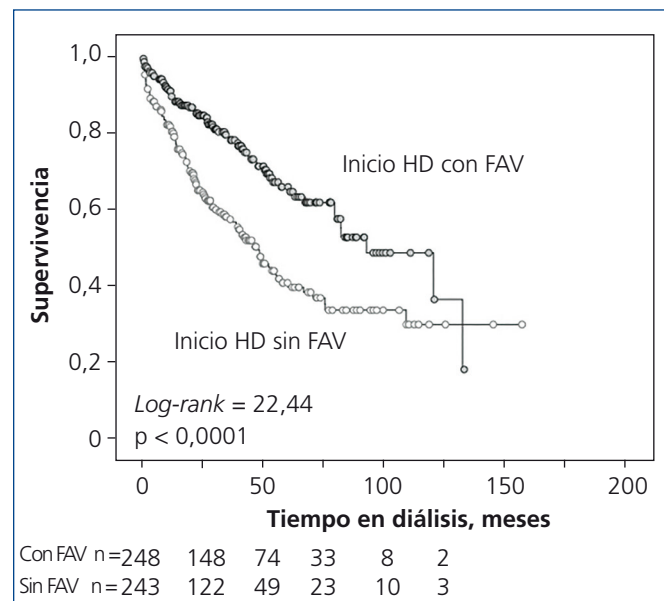
Estos resultados sugieren un posible beneficio diferido (efecto legado) de algunos tratamientos en estadios prediálisis sobre la evolución posterior de los pacientes en diálisis. Además, el inicio de HD sin una FAVI, y por tanto la necesidad de utilización de catéteres endovenosos, podría estar relacionado con un peor pronóstico.



**Figura 4.** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en pacientes que iniciaron hemodiálisis y fueron tratados o no con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y/o antagonistas de los receptores de la angiotensina.

También se presenta el número de pacientes en cada grupo al principio de cada período de 25 meses.

ARA: antagonistas de los receptores de angiotensina; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; *Log-rank*: rango logarítmico estimado por el test de Mantel-Haensel.



**Figura 5.** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en pacientes que iniciaron hemodiálisis y tenían o no una fistula arterio-venosa funcional.

También se presenta el número de pacientes en cada grupo al principio de cada período de 25 meses.

FAV: fistula arterio-venosa; HD: hemodiálisis; *Log-rank*: rango logarítmico estimado por el test de Mantel-Haensel.

**Conflictos de interés**

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Kopple JD. The phenomenon of altered risk factor patterns or reverse epidemiology in persons with advanced chronic kidney failure. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1257-66.
2. Kramann R, Floege J, Ketteler M, Marx N, Brandenburg VM. Medical options to fight mortality in end-stage renal disease: a review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:4298-307.
3. Fishbane S, Besarab A. Mechanism of increased mortality risk with erythropoietin treatment to higher hemoglobin targets. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1274-82.
4. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, Mehta R, Lindbergh J, Dreisbach A, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005;68:1815-24.
5. Ifudu O, Dawood M, Homel P, Friedman EA. Excess morbidity in patients starting uremia therapy without prior care by a nephrologist. *Am J Kidney Dis* 1996;28:841-5.
6. Bradbury BD, Fissell RB, Albert JM, Anthony MS, Critchlow CW, Pisoni RL, et al. Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:89-99.
7. Cravedi P, Remuzzi G, Ruggenenti P. Targeting the renin-angiotensin system in dialysis patients. *Semin Dial* 2011;24:290-7.
8. Chan KE, Ikizler TA, Gamboa JL, Yu C, Hakim RM, Brown NJ. Combined angiotensin-converting enzyme inhibition and receptor blockade associate with increased risk of cardiovascular death in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2011;80:978-85.
9. Ahmed A, Fonarow GC, Zhang Y, Sanders PW, Allman RM, Arnett DK, et al. Renin-angiotensin inhibition in systolic heart failure and chronic kidney disease. *Am J Med* 2012;125:399-410.
10. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
11. Volpe M, Cosentino F, Tocci G, Palano F, Paneni F. Antihypertensive therapy in diabetes: the legacy effect and RAAS blockade. *Curr Hypertens Rep* 2011;13:318-24.
12. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with non-dialysis-dependent CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1232-7.
13. Caravaca F, Arrobas M, Pizarro JL, Espárrago JF. Metabolic acidosis in advanced renal failure: differences between diabetic and nondiabetic patients. *Am J Kidney Dis* 1999;33:892-8.
14. Pisoni RL, Arrington CJ, Albert JM, Ethier J, Kimata N, Krishnan M, et al. Facility hemodialysis vascular access use and mortality in countries participating in DOPPS: an instrumental variable analysis. *Am J Kidney Dis* 2009;53:475-91.
15. Susantitaphong P, Altamimi S, Ashkar M, Balk EM, Stel VS, Wright S, et al. GFR at initiation of dialysis and mortality in CKD: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2012;59:829-40.