

Ver artículo original en página 626

El tratamiento de pacientes diabéticos en diálisis peritoneal sigue siendo un reto 25 años después

J. Portolés

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón (REDinREN Carlos III. Red 06/0016). Alcorcón, Madrid

Nefrologia 2010;30(6):599-603

doi:10.3265/Nefrologia.pre2010.Oct.10682

RELEVANCIA DE LA DIABETES MELLITUS EN NEFROLOGÍA

La diabetes mellitus (DM) es la enfermedad más relevante para quienes nos dedicamos al tratamiento sustitutivo renal (TSR), por su prevalencia y repercusión clínica, económica y social. Se estima que el 0,3% de la población general padece DM tipo 1 y del 7% DM tipo 2¹. La prevalencia de la DM depende de los criterios diagnósticos empleados y varía entre distintas regiones del planeta, pero el crecimiento de la incidencia de DM tipo 2 puede situarse entre el 3 y el 5% anual¹. Esto se debe, en gran medida, a los malos hábitos de salud y, por ello, su crecimiento es aún mayor en los países en vías de desarrollo. La progresión hacia enfermedad renal crónica (ERC) en estadio 5D aumenta, por una exposición más prolongada a la hiperglucemia, por la asociación de hipertensión arterial (HTA), obesidad, sedentarismo y otros factores de riesgo y por la menor mortalidad que permite a los pacientes alcanzar el TSR. Por todo ello, la expresión «*epidemia del siglo XXI*» no es exagerada.

Por otro lado, se calcula que el coste global de la atención del paciente DM tipo 2 con repercusión visceral es, al menos, de 2.136 euros/año y puede superar los 54.000 euros/año en el caso de pacientes en hemodiálisis (HD). Finalmente, la DM es un factor de riesgo cardiovascular (CV) relevante y fuente de complicaciones clínicas, ingresos, reducción de calidad de vida y pérdida de años plenamente vividos en salud y actividad profesional. El impacto de esta enfermedad es tremendo.

Los datos de seguimiento de más de 5.000 pacientes en el estudio UKPDS nos permiten establecer el curso evolutivo de

la nefropatía en la DM tipo 2². La estimación estadística del tiempo para desarrollar la nefropatía es de 19 años, para pasar de microalbuminuria a macroalbuminuria de 11 años y para comenzar con un descenso de función renal de 10 años más. Sin embargo, aquellos pacientes que se incluían en el UKPDS con una Cr superior a 2 mg/dl llegaban a TSR en sólo 2 años y medio, y éste es el perfil de pacientes al que nos enfrentamos habitualmente. El objetivo de intervención en DM está claramente en las etapas iniciales, enfocado a la nefroprotección y a la cardioprotección, reduciendo los eventos CV y la llegada a TSR. De hecho, ya hay pruebas de que la intervención y el control estricto de los pacientes con DM tipo 1 ha reducido la llegada de estos pacientes a TSR. En un estudio finlandés de más de 20.000 pacientes atendidos entre 1965 y 1999, las tasas de incidencia en diálisis fueron de sólo el 2,2% a los 20 años, con una tendencia decreciente en las etapas más recientes³.

Pese a ello, el reto del tratamiento de los pacientes DM en diálisis sigue siendo nuestra tarea (para algunos diaria). Artículos como el presentado en este número por el Grupo del Hospital Universitario San Carlos de Madrid permiten tener una perspectiva histórica del tratamiento de los pacientes diabéticos en diálisis peritoneal (DP)⁴.

No hay muchos programas de DP que puedan analizar una trayectoria de 25 años, como en el trabajo presentado. El resultado más relevante es la descripción de una peor evolución de los pacientes con DM y la cuantificación de este riesgo en nuestro medio⁴. En este estudio, los pacientes con DM presentan mayores tasas de mortalidad, transferencia a HD, ingresos, infecciones no peritoneales y peritonitis, en línea con publicaciones previas⁵. Como referencia próxima, en el estudio del GCDP la probabilidad de supervivencia a los 2 años es del 86,7% en pacientes no DM y del 75,2% en pacientes con DM tipo 2⁶. En el estudio publicado en este número, no obstante, también se comparan dos períodos históricos diferentes de la DP. En el más reciente (post-1992) ya se disponía de los sistemas de doble bolsa, de las primeras soluciones

Correspondencia: José Portolés Pérez

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón.
(REDinREN Carlos III. Red 06/0016).
Budapest, 1. 28922 Alcorcón. Madrid.
jportoles@fhalcorcon.es

libres de glucosa y se generalizaba el uso de sistemas automatizados; también se disponía de la eritropoyetina. En esta segunda etapa, la tasa de peritonitis se reducía consecuentemente y mejoraban los indicadores de resultado globales, aunque el riesgo de muerte atribuible a la DM no se había reducido de forma significativa.

La primera etapa del artículo se remonta a los años ochenta (pre-1992), entonces algunos grupos planteaban dudas sobre la pertinencia de incluir a pacientes con DM en programas de diálisis, por su alta comorbilidad y mortalidad. En ese período (pre-1992) hay datos que llaman poderosamente la atención y que reflejan una selección negativa de pacientes para DP, que no se reseña expresamente en el artículo. Por ejemplo, la prevalencia de pacientes diabéticos en DP era del 55%, frente a la media referida por el registro del 18% en HD, o frente al 20% que recoge el GCDP entre 2003 y 2009⁵. Además, comunican un alto porcentaje de pacientes con ceguera y con otras comorbilidades, que limitaron la salida por trasplante (TX) a sólo un 5,8% en el seguimiento total de los pacientes con DM tipo 2. La baja tasa de transferencia a HD reportada puede ser un buen índice de mantenimiento en técnica o una incapacidad de continuar con una transición entre técnicas. Es decir, hablaríamos de pacientes indicados para DP, más que de pacientes que eligen DP, algo que constituye en sí mismo un factor de riesgo⁷.

Frente a este escenario, el nuevo modelo de TSR 3.0 propone una visión integradora de las técnicas de diálisis y el TX con un intercambio fluido entre ellas, cuando cada una haya alcanzado su techo en un paciente determinado⁸. Este modelo empieza a ser realidad en muchos hospitales españoles.

El trabajo publicado por Coronel et al. sirve, además, de referencia de comparación para otros grupos que comienzan con DP. Los programas de DP en general no son grandes. Como referencia próxima, en la Comunidad de Madrid tienen un tamaño medio en torno a los 25 pacientes, con una alta rotación, fluctuaciones en su número y dificultades de crecimiento. Por ello, los estudios retrospectivos de este tipo han sido referencia hasta ahora para reflejar la realidad de la DP en nuestro medio y en nuestro tiempo, resaltando diferencias con estudios en otros sistemas sanitarios y otros países. Se hace necesario el trabajo colaborativo entre centros, gracias al cual, comenzamos a disponer de referencias de comparación con datos multicéntricos más recientes⁹.

La DM es el factor de riesgo más relevante para pacientes en DP y este mal pronóstico está en relación con la afectación CV de los pacientes a su entrada en DP, otros estudios así lo señalan⁶. El trabajo de Coronel et al. presenta un riesgo global de muerte para la DM de 1,96 frente a los no DM en DP y, aunque no presentan datos propios sobre la evolución de los pacientes DM en HD, no es objetivo del trabajo, surge inevitablemente la comparación entre las técnicas. Las referencias externas muestran

un panorama similar sobre la evolución de pacientes DM en HD. Según el informe USRDS de 2009, sólo el 30% de los DM sobreviven a los 5 años de iniciar HD, y estos datos serían aún peores si se incluyera la mortalidad precoz de los pacientes que no alcanzan los 3 meses en HD (excluidos de ese registro)¹⁰.

El trabajo refiere que la mitad de las muertes se asocian con eventos CV. La morbilidad de los DM está asociada al daño CV prediálisis, la concomitancia de otros factores de riesgo (dislipidemia, HTA, etc.) y el depósito tisular de los productos de glicosilación (AGE). Los AGE que se acumulan en la ERC tienen un efecto directo sobre la pared vascular que favorece la arteriosclerosis acelerada, y la malnutrición calórico-proteica. De hecho, en algunas series, el riesgo atribuible a la DM disminuye en gran medida si se corrige por la presencia de eventos CV previos y los niveles de albúmina¹¹. Por ejemplo, los datos presentados por el GCDP señalan que el riesgo de muerte de los pacientes DM tipo 2 es de 2,5 frente a los no DM tras la corrección por la edad. La asociación entre DM tipo 2 y eventos CV previos excluye la variable DM tipo 2 al intentar poner en el mismo modelo DM y evento CV previo a DP^{6,7}.

La comparación de supervivencia entre HD y DP continúa siendo motivo de controversia, especialmente porque la información proviene de registros y estudios observacionales, o de análisis *post-hoc*. Este tipo de cuestiones no pueden resolverse con un diseño de ensayo clínico, por lo que la información debe proceder de estudios observacionales con diseño prospectivo, suficiente tamaño de la muestra y control de covariables y factores de confusión. En una amplia revisión reciente en nuestra Revista se concluye que ambas técnicas son similares, con una cierta ventaja para la DP en los primeros 2-3 años de evolución y para la HD posteriormente. En el caso específico de los pacientes con DM, los jóvenes parecen tener mejor evolución en DP y los ancianos en HD¹².

Un reciente estudio retrospectivo va más allá del análisis multivariante y utiliza el *propensity score* para reducir el sesgo de selección de una u otra técnica¹³. Este estudio atribuye una ventaja a los pacientes en DP, especialmente en el período inicial, con una probabilidad de supervivencia al año del 85,5 frente al 80,7% en HD, y del 71,1 frente al 68% en HD a los 2 años ($p < 0,01$); la tendencia se mantiene sin alcanzar significación al tercer año. Globalmente, el riesgo de muerte favorece a la DP en un 8% en el análisis por intención de tratar. Sin embargo, en el análisis estratificado para pacientes diabéticos este beneficio sólo se mantiene el primer año. Los autores concluyen que la DP puede ser una buena técnica de inicio de TSR. Esta ventaja de la DP en fases iniciales puede estar relacionada con la mejor conservación de la función renal residual y la peor evolución pasado un tiempo, con el fallo en el control del volumen o factores metabólicos.

En suma, la DP parece ser una técnica al menos tan buena como la HD para los pacientes incidentes en TRS, por lo que debemos considerar la opción del paciente como el elemento de decisión en la mayoría de los casos.

¿CUÁLES SON LAS VENTAJAS E INCONVENIENTES TEÓRICOS DE LA DIÁLISIS PERITONEAL PARA PACIENTES CON DIABETES MELLITUS?

La DP presenta una serie de ventajas teóricas para los pacientes con DM, como son la mejor tolerancia hemodinámica, el mantenimiento de la función renal residual, la preservación del capital vascular y el uso de insulina peritoneal para un mejor control de glucemia (actualmente en desuso). La HD presenta un perfil electrolítico menos estable que asocia una mayor incidencia de arritmias; las fístulas protésicas de alto flujo suponen una sobrecarga hemodinámica que, junto con la HTA, favorecen el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda (HVI). Estos factores se esconden detrás de los episodios de muerte súbita en HD. Pero, por otro lado, los pacientes con DM tienen determinados riesgos específicos en esta técnica, fundamentalmente metabólicos. La gastroparesia diabética se agrava en DP y favorece la anorexia y la desnutrición secundaria. La sobrecarga de glucemia incrementa la resistencia insulínica y dificulta el control del perfil lipídico.

Los pacientes diabéticos tienen una membrana peritoneal más gruesa y peor vascularizada, antes incluso de iniciar DP, como se demuestra en las biopsias peritoneales obtenidas al colocar el catéter¹⁴. Este hecho puede condicionar la peor evolución de la permeabilidad peritoneal a medio plazo.

INTEGRACIÓN A TRAVÉS DEL MODELO DE TRS 3.0 PARA PACIENTES CON DIABETES MELLITUS

Podemos resumir que la DP parece ser una buena técnica de inicio de TSR para pacientes con DM y que presenta cierta ventaja en los primeros 2 años. El concepto más actual considera el TSR como una oferta integrada de DP, HD y TX¹⁵. No existen evidencias para dirigir a nuestros pacientes con DM hacia una u otra técnica de forma unívoca, y factores claves como comorbilidad, situación social y, sobre todo, preferencias del paciente debe dirigir por dónde iniciar el TRS.

De hecho, el modelo propuesto por algunos grupos sugiere utilizar la DP como técnica inicial y favorecer el TX precoz, reservando la HD para aquellos pacientes que presenten fallo de la técnica de DP¹⁶. El TX precoz es la mejor alternativa para aquellos pacientes con DM cuya comorbilidad no lo impida. El registro americano presenta una supervivencia para los DM sometidos a TX en el 67-77% a los 5 años¹⁰. Aun siendo menor que la de los no DM, mejora con mucho el 30% de supervivencia a 5 años DM tratados con HD o DP. Es posible que la

restauración de la función renal favorezca la eliminación de los AGE propios de la DM y de otros mediadores urémicos que favorecen la arteriosclerosis acelerada y son agentes de daño vascular directo. Además, el TX asocia mejor calidad de vida y rehabilitación en la vida laboral y personal. Por tanto, el TX debe ofrecerse a todo paciente diabético en TRS sin contraindicación absoluta y de la forma más precoz.

FUTURO DEL MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS EN TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO

Otro dato llamativo del estudio presentado en este número de la Revista es que el pronóstico de los pacientes con DM tipo 2 no mejora en la segunda etapa (post-1992). Pese a los avances técnicos en el tratamiento: doble bolsa, cicladoras, uso de agentes eritropoyéticos, y los nuevos fármacos que tenemos a nuestra disposición para el control de tensión arterial, dislipidemia, glucemia y enfermedad mineral vascular, la mortalidad de los pacientes se mantiene igual. Sí es cierto que la tasa de ingresos y la estancia anual se reducen en el período más reciente, pero no sabemos si es como consecuencia de un mejor pronóstico o de la evolución general de la dinámica hospitalaria hacia la ambulatorización de los procesos y la reducción de estancias. Aunque los autores no presentan un detallado análisis de comorbilidad entre ambas etapas, los pacientes no DM o los DM tipo 1 que comienzan DP después del año 1992, sí que mejoran su pronóstico.

Muchos factores de confusión pueden interferir en un análisis como éste, pues otros estudios sí refieren una mejoría global en los resultados con el transcurso de los años. Por ejemplo, en el registro americano, la mortalidad de pacientes diabéticos en HD y DP se ha reducido desde un 27,4% en 1980 hasta un 18,6% en 2007 y la supervivencia de DM en DP ha mejorado un 21,8% en los últimos 5 años de los noventa¹⁰. Otros trabajos en ese mismo país demuestran una menor tasa de fallo de técnica peritoneal al comparar el período de 2002-2003 frente al de 1996-1997¹⁷. Aunque no tenemos datos publicados por el registro español para los pacientes con DM, la mortalidad global anual en DP mejora del 12% en 2002 al 7,8% anual 5 años después¹⁸.

El tratamiento de los pacientes DM en DP requiere dedicación y un seguimiento integrado para reducir el riesgo CV en todos sus frentes. La dieta, el ejercicio y el control del peso son básicos, así como el control de la ingesta hídrica, que permite reducir el uso de soluciones hipertónicas. Se ha descubierto una nueva indicación para las soluciones libres de glucosa con icodextrina o aminoácidos como agentes para reducir el aporte glucídico a los pacientes. Por otro lado, la importancia de la preservación de la FRR hace que todas las medidas nefroprotectoras de la etapa prediálisis sigan teniendo aquí sentido. No tenemos aún evidencia de que el control de la glucemia, el uso de bloqueantes del SRAA u otras medidas reduzcan la mortalidad de nuestros pacien-

comentario editorial

tes. Sinceramente vemos difícil que se ponga en marcha un ensayo aleatorizado con objetivos de mortalidad para testar estas medidas de intervención en el momento actual, pero hay todo un sustrato fisiopatológico y de evidencias parciales que señalan que la esperanza de mantener la FRR y mejorar la supervivencia de los DM en DP va por ese camino¹⁹.

Hasta hace poco se aceptaba que los pacientes con DM debían empezar precozmente la diálisis, incluso antes que otros pacientes no DM. Sin embargo, este mismo año se ha publicado el estudio IDEAL. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado sobre 828 pacientes seguidos más de 3 años y medio, que no demuestra beneficio en empezar el TSR de forma programada al llegar a un aclaramiento entre 10 y 14 ml/min frente a hacerlo en 7 ml/min²⁰. Hay que dejar claro que en el estudio se permitía comenzar TSR a los pacientes sintomáticos o con complicaciones. De hecho, el 76% de los pacientes asignados a inicio tardío lo hizo antes de alcanzar los 7 ml/min de función renal. Finalmente sólo hubo 6 meses de diferencia en el inicio del TSR entre ambos grupos. El estudio no está específicamente dedicado en pacientes con DM ni exclusivamente en la DP, pero aporta evidencia a favor de la inclusión en TSR tras una valoración clínica completa del paciente y en contra de la estrategia de inicio temprano basado exclusivamente en cifras. En cualquier caso, la DP presenta la ventaja añadida de permitir un inicio progresivo apoyándose en la FRR y cuidándola. Recientemente se ha visto que los pacientes con FRR conservada presentan menor calcificación vascular, y que este factor podría estar implicado en el protector de esa diuresis residual²¹.

El futuro de la DP para pacientes con DM pasa por la protección de membrana peritoneal, minimizando la carga de glucosa, utilizando nuevas soluciones más biocompatibles, evitando las infecciones peritoneales y desarrollando tratamientos específicos para evitar la fibrosis peritoneal.

Mientras esperamos los resultados de la intervención precoz sobre el daño cardíaco y renal de nuestros pacientes, te-

nemos que luchar por mejorar el pronóstico de los pacientes diabéticos que alcanzan el TSR. La DP parece ser la mejor técnica de inicio para aquellos pacientes que la elijan con una menor mortalidad en los primeros 2-3 años que en HD, una mayor independencia y una mejor eficiencia por su menor coste. En ese tiempo deberíamos ser capaces de proporcionar un TX al paciente. En caso de no poder realizarle un TX al paciente debemos mantener un control integral en la línea propuesta en la tabla 1 y proteger la FRR. Una vez que la DP sea insuficiente para mantener la situación del paciente, debemos ofrecerle el traslado a HD, dentro de un modelo integral.

Tabla 1. Medidas para mejorar los resultados a largo plazo en pacientes diabéticos en diálisis peritoneal

Preservar la membrana peritoneal:

- Evitar peritonitis (reentrenamientos periódicos y tras peritonitis, atención a la fatiga del cuidador, profilaxis de infección de orificio)
- Reducir uso de soluciones hiperosmolares y bioincompatibles
- Diálisis progresiva mantener día seco mientras sea posible

Mejorar el control de la glucemia:

- Reducir carga glucídica en soluciones (icodextrina, aminoácidos)
- Uso de perfiles apropiados de insulina

Control de factores de riesgo CV propios de ERC-DP:

- Evitar sobrecarga cardíaca por sobrehidratación (dieta, diuréticos)
- Seguimiento reglado de función cardíaca
- Reducir inflamación (si PCR elevada → estudio de posibles causas)
- Corregir déficit de 25-OH-vitamina D
- Corregir hiperfosforemia

Control de factores de riesgo CV:

- Hipertensión
- Obesidad
- Dislipidemia
- Tabaquismo

Transferencia electiva a HD cuando sea preciso. TSR integrado

Modificado de referencia 22.

CONCEPTOS CLAVE

1. La DM condiciona mal pronóstico en cualquier técnica de diálisis fundamentalmente a expensas del daño CV añadido.
2. El futuro es la detección e intervención precoz con medidas nefroprotectoras.
3. Los resultados en DP han mejorado en los últimos años.
4. La DP es buena técnica de inicio para el TRS de los pacientes DM. El trasplante es la técnica de elección y debe ser lo más precoz posible.
5. El modelo integrado de TRS es la única alternativa técnicamente recomendable, respetuosa con la libre elección y económicamente sostenible.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez-Castelao A. Repercusiones clínicas y sociales de la epidemia de diabetes mellitus. *Nefrología* 2008;28:245-8.
2. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63:225-32.
3. Finne P, Reunanen A, Stenman S, Groop PH, Gronhagen-Riska C. Incidence of end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 2005;294:1782-7.
4. Coronel F, Cigarrán F, Herrero JA. Morbimortalidad en pacientes diabéticos en diálisis peritoneal. Experiencia de 25 años en un solo centro. *Nefrología* 2010;30(6):626-32.
5. Han SH, Lee SC, Ahn SV, Lee JE, Kim DK. Reduced residual renal function is a risk of peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2653-8 doi:10.1093/ndt/gfm242.
6. Portolés J, Corchete E, López-Sánchez P, Coronel F, Ocaña J, Ortiz A. Los pacientes diabéticos tipo 2 presentan peor evolución que los no diabéticos en diálisis peritoneal a expensas de su comorbilidad cardiovascular. *Nefrología* 2009;29:336-42.
7. Portolés J, Del Peso G, Fernández-Reyes MJ, Bajo MA, López-Sánchez P. Previous comorbidity and patient free choice of technique predict early mortality in peritoneal dialysis. *PDI* 2009;29:150-7.
8. Chung SH, Noh H, Ha H, Lee HB. Optimal use of peritoneal dialysis in patients with diabetes. *Perit Dial Int* 2009;29(Suppl 2):S132-4.
9. Portolés J, Ocaña J, López-Sánchez P, Gómez M, Rivera MT, Del Peso G, et al. Approach to quality objectives in incidents of patients in Peritoneal Dialysis. *Nefrología* 2010;30:544-51. Doi: 10.3265/Nefrología.pre2010.Jun.10458.
10. www.usrds.org, accessed Sept 2010. no abstract available.
11. Lowrie EG, Lew NL, Huang WH. Race and diabetes as death risk predictors in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl* 1992;38:S22-31.
12. Remón C, Quirós P, Portolés J, Marrón B. Critical analysis of survival studies on dialysis. *Nefrología* 2010;30(Supl Ext 1):8-14.
13. Weinhandl ED, Foley RN, Gilbertson DT, Arneson TJ, Snyder JJ, Collins AJ. Propensity-matched mortality comparison of incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(3):499-506.
14. Honda K, Hamada C, Nakayama M, Miyazaki M, Sherif AM, Harada T, et al. Impact of uremia, diabetes, and peritoneal dialysis itself on the pathogenesis of peritoneal sclerosis: a quantitative study of peritoneal membrane morphology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(3):720-8. doi: 10.2215/CJN.03630807
15. Gokal R. Peritoneal Dialysis in the 21st Century: An analysis of Current Problems and Future Developments. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:S104-S116.
16. Yu AWY, Chau KF, Ho YW, Li PKT. Development of the «peritoneal dialysis first» model in Hong Kong. *Perit Dial Int* 2007;27(Suppl 2):S53-5.
17. Mehrotra R, Kermah D, Fried L, Kalantar-Zadeh K, Khawar O, Norris K, et al. Chronic Peritoneal Dialysis in the United States: Declining Utilization Despite Improving Outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2781-8. Doi: 10.1681/ASN.2006101130
18. Remón C, Quirós P, Gil Cunqueiro JM, et al. Diez años de diálisis peritoneal en Andalucía (1999-2008): datos epidemiológicos, tipos de tratamiento, peritonitis, comorbilidad y supervivencia de pacientes y técnica. *Nefrología* 2010;30:46-53.
19. Huang CC. Treatment targets for diabetic patients on peritoneal dialysis: any evidence? *Perit Dial Int* 2007;27(S2):S176-S179.
20. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2010;363:609-19.
21. Yee-Moon A, Wai-Kei C, Wang M, Hiu-Shuen I, Lui S, Sanderson JE. Is Valvular Calcification a Part of the Missing Link Between Residual Kidney Function and Cardiac Hypertrophy in Peritoneal Dialysis Patients? *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1629-36. doi: 10.2215/CJN.03100509.
22. Piraino B, Minev E, Bernardini J, Bender FH. Does experience with PD matter? *Perit Dial Int* 2009;29:256-61.