

**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID**

**EVOLUCIÓN DE LA FUNCION PERITONEAL A LARGO PLAZO DE LOS
PACIENTES TRATADOS CON DIALISIS PERITONEAL. DESARROLLO DE
NUEVAS ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA VIABILIDAD DE LA
MEMBRANA Y MINIMIZAR LAS CONSECUENCIAS RELACIONADAS CON LA
TECNICA.**

Memoria presentada para optar al grado de doctora en Medicina por la
Universidad Autónoma de Madrid

Erika De Sousa Amorím.

MADRID 2013

Don Rafael Selgas Gutiérrez, Profesor Asociado de Ciencias de la Salud del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, y Jefe del Servicio de Nefrología del Hospital Universitario La Paz y Doña María Auxiliadora Bajo Rubio, Profesora Asociada de Ciencias de la Salud del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y Jefe de Sección de Nefrología del Hospital Universitario La Paz.

CERTIFICAN

Que Doña Erika De Sousa Amorím, licenciada en Medicina por la Universidad Central de Venezuela, ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado “Evolución de la función peritoneal a largo plazo de los pacientes tratados con diálisis peritoneal. Desarrollo de nuevas estrategias para mejorar la viabilidad de la membrana y minimizar las consecuencias relacionadas con la técnica”, que presenta como Tesis Doctoral para alcanzar el grado de Doctor por la Universidad Autónoma de Madrid.

Y para que conste, firmamos la presente en Madrid

Rafael Selgas Gutiérrez

María Auxiliadora Bajo Rubio

RESUMEN

Introducción: La diálisis peritoneal (DP) es una técnica establecida de tratamiento renal sustitutivo que gracias a los avances tecnológicos, como el uso de soluciones más biocompatibles, ha mejorado sus tasas de supervivencia en los últimos años, pero que a largo plazo se ve comprometida por el desarrollo de complicaciones, siendo el fallo de ultrafiltración (FUF) y la peritonitis esclerosante encapsulante (PES), las más temidas.

Objetivos del estudio: Evaluar la supervivencia del paciente y de la técnica, realizar un estudio comparativo de la evolución de la función peritoneal con soluciones de diálisis biocompatibles y convencionales, evaluar los efectos del descanso peritoneal sobre el FUF y analizar la incidencia de PES y de estados propensos a PES.

Métodos: Estudio observacional de cohortes de la población de pacientes incluidos en el programa de DP de Hospital Universitario La Paz y con un periodo de seguimiento de 30 años. Se recogen los datos a partir de las historias clínicas y se evalúa la función peritoneal mediante el test de equilibrio peritoneal.

Resultados y Discusión: Se ha observado una mejoría en la tasa de supervivencia del paciente en DP en la última década y un aumento en la incidencia de pacientes a lo largo de los 30 años. Los pacientes tratados con soluciones biocompatibles muestran una gran variabilidad en los parámetros de función peritoneal al inicio de DP y además exhiben menores tasas de ultrafiltración (UF) desde el inicio y un aumento progresivo en el transporte de solutos en comparación con el uso de soluciones convencionales. La respuesta de la membrana peritoneal ante agresiones como la peritonitis es similar independientemente del tipo de solución de DP empleada. El descanso peritoneal es útil para tratar el FUF y sus efectos son exclusivos de pacientes con función peritoneal alterada y no se reproducen sobre membranas peritoneales normales. La PES es una complicación grave, con una mortalidad del 25%. La identificación precoz de los pacientes con riesgo de desarrollarla junto al uso profiláctico del tamoxifeno, implementado durante las últimas dos décadas, han permitido disminuir la incidencia de PES.

Conclusiones: La DP en nuestro centro, ha experimentado una mejoría en la supervivencia del paciente en la última década. El empleo de soluciones de DP biocompatibles se asocia a un mayor transporte de solutos y a menor transporte de agua, con una respuesta similar ante los episodios de peritonitis. Las complicaciones más graves derivadas de la DP, como el FUF, puede revertirse de forma parcial o completa con el descanso peritoneal y en el caso de la PES, el uso profiláctico del tamoxifeno permite disminuir su incidencia.

Descriptor: diálisis peritoneal, supervivencia del paciente, supervivencia de la técnica, transporte peritoneal, soluciones para diálisis, descanso peritoneal, lavado peritoneal, fallo de ultrafiltración, peritonitis esclerosante encapsulante, tamoxifeno.

ABSTRACT

Background: Peritoneal dialysis (PD) is an established renal replacement technique which thanks to the technological advances such as the use of more biocompatible fluids, has improved its survival rates in recent years, but long term PD is compromised by the development of complications, such as ultrafiltration failure (UFF) and encapsulating peritoneal sclerosis (EPS), the most feared ones.

Objectives: The aims of this study were to evaluate patient and technique survival, compare the evolution of peritoneal function with conventional and biocompatible PD fluids, assess the effects of peritoneal rest on UFF and analyze the impact of EPS and prone-EPS states.

Patients and Methods: Observational cohort study of the population of patients included in the PD program of Hospital La Paz during a period of 30 years. Data were collected from medical records and peritoneal function assessed by peritoneal equilibration test.

Results: There has been an improvement in patient survival rate in the last decade and an increase in the incidence of patients over the last 30 years. Patients treated with biocompatible fluids show great variability in peritoneal function parameters at the beginning of PD, and also showed a progressive increased in solute transport and lower ultrafiltration rates from the beginning of PD when compared to patients treated with conventional fluids. The effects of peritonitis on peritoneal membrane transport are independent of the PD fluid used. Peritoneal rest is useful to treat UFF and its effects are unique to patients with impaired peritoneal function and are not displayed on normally functional membranes. The EPS is a serious complication, with a mortality of 25% and the early recognition of patients at risk of developing EPS during the last two decades, along with the prophylactic use of tamoxifen has reduced its incidence.

Conclusions: PD in our center has experienced an improvement in patient survival over the last decade. The use of new biocompatible PD fluids is associated with a higher solute and lower water transport when compared to conventional fluids, with a similar response to peritonitis. Severe complications of PD, such as UFF can be partially or completely reversed using peritoneal rest, and in the case of EPS, the prophylactic use of tamoxifen has decreased its incidence.

DESCRIPTORS: peritoneal dialysis, patient survival, technique survival, peritoneal transport, dialysis solutions, peritoneal rest, peritoneal lavage, ultrafiltration failure, encapsulating peritoneal sclerosis, tamoxifen.

A mis padres.

AGRADECIMIENTOS

A los doctores Rafael Selgas Gutiérrez y María Auxiliadora Bajo Rubio, directores de esta tesis doctoral, por su apoyo desde el inicio, porque me han animado y me han acompañado en todo el camino recorrido.

A la doctora Gloria del Peso, nefróloga del Hospital Universitario La Paz, por ser una excelente tutora, por su colaboración en todos los trabajos aquí descritos, por sus enseñanzas y por su apoyo en los momentos de desánimo.

A todo el personal de Enfermería y Auxiliares de enfermería que han trabajado en la Unidad de Diálisis Peritoneal del Hospital Universitario La Paz a lo largo de estos 30 años.

A mi familia, que aunque esta lejos siempre esta presente, por enseñarme a perseverar y a luchar. A mis incondicionales amigos y colegas, en especial a Laura Álvarez, cuyo apoyo fue primordial para el desarrollo final de esta tesis. También quiero agradecer a mi pareja y como es imposible mencionar a cada uno de mis colaboradores quiero expresar a todos mi agradecimiento, sin olvidar a los pacientes que son siempre la fuente de inspiración.

ÍNDICE

ABREVIACIONES Y SÍMBOLOS.....	19
LISTA DE TABLAS.....	21
LISTA DE ILUSTRACIONES.....	23
1.- INTRODUCCIÓN.....	27
1.1.- Diálisis Peritoneal.....	28
1.1.1.- Conceptos Básicos.....	28
1.1.2.- Resultados y Supervivencia en DP.....	30
1.2- El peritoneo como membrana de diálisis.....	31
1.2.1.- El transporte peritoneal.....	31
1.2.2.- Evaluación de la función peritoneal.....	33
1.2.3.- Evolución de la función peritoneal a largo plazo.....	36
1.2.4.- Soluciones en DP.....	39
1.2.5.- Beneficios del uso de soluciones biocompatibles.....	41
1.3.- Complicaciones de la DP a largo plazo.....	43
1.3.1.- Fallo de Ultrafiltración.....	44
1.3.2.- Peritonitis Esclerosante Encapsulante.....	48
1.4.- Visión de conjunto.....	56
2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	59
2.1.- Hipótesis.....	59
2.2.- Objetivos Generales de la tesis.....	60
3.- MATERIAL Y MÉTODOS GENERALES.....	63
3.1.- Sujetos del estudio.....	63

3.2.- Métodos	64
I. Historia en DP	64
II. Evaluación del transporte peritoneal	65
3.3.- Métodos estadístico generales.....	67
3.4.- Aspectos éticos.....	68
4.- CAPITULO 1: Análisis retrospectivo de la supervivencia del paciente y de la técnica en DP y evolución por décadas.....	69
4.1.- Pacientes y Métodos.....	69
4.1.1.- Sujetos del estudio.....	69
4.1.2.- Diseño del estudio.....	69
4.1.3.- Análisis estadístico.....	72
4.2.- Resultados.....	73
4.2.1.- Características de los pacientes en DP.....	73
4.2.2.- Comparación de los datos del seguimiento de los pacientes en DP según las décadas.....	73
4.2.3.- Causas de salida de DP.....	74
4.2.4.- Tipo de soluciones de DP utilizadas.....	75
4.2.5.- Análisis de la supervivencia de los pacientes en DP.....	75
4.2.6.- Análisis de la supervivencia de la técnica.....	77
4.3.- Discusión.....	80

5.- CAPÍTULO 2: Estudio prospectivo de la evolución de la función peritoneal en pacientes tratados con soluciones biocompatibles y análisis comparativo con los pacientes tratados con soluciones convencionales.....	85
5.1.- Pacientes y Métodos.....	85
5.1.1.- Sujetos del estudio.....	85
5.1.2.- Diseño del estudio.....	86
5.1.3.- Métodos.....	88
I. Parámetros de laboratorio.....	88
II. Evaluación del transporte peritoneal	88
5.1.4.- Análisis estadístico.....	89
5.2.- Resultados.....	90
5.2.1.- Características clínicas del grupo de pacientes tratados con soluciones biocompatibles.....	90
5.2.2.- Análisis de los parámetros de función peritoneal basales en el grupo de pacientes tratados con soluciones biocompatibles.....	90
5.2.3.- Evolución del transporte peritoneal en el grupo de pacientes tratados con soluciones biocompatibles.....	94
I. Evolución durante el primer año.....	94
II. Evolución a largo plazo.....	97
5.2.4.- Efecto de las Peritonitis sobre la función peritoneal.....	99
5.2.5.- Efecto de la exposición a soluciones glucosadas.	99

5.2.6.- Comparación entre el grupo de soluciones biocompatibles y convencionales: Características basales.....	100
5.2.7.- Seguimiento longitudinal de la evolución de la función peritoneal en ambos grupos.	102
5.3.- Discusión.....	106
5.3.1.- Evaluación de la función peritoneal basal.....	106
5.3.2.- Evolución de la función peritoneal con soluciones biocompatibles y comparación con el grupo de soluciones convencionales.	109
5.3.3.- Efectos de la exposición a glucosa.	114
5.3.4.- Efectos de la peritonitis sobre la función peritoneal.....	125
6.- CAPÍTULO 3: Estudio sobre los efectos del descanso peritoneal en el fallo de ultrafiltración tipo I.....	117
6.1.- Pacientes y Métodos.....	117
6.1.1.- Sujetos del estudio.....	117
6.1.2.- Diseño del estudio.....	117
6.1.3.- Métodos.....	119
I. Descanso peritoneal.....	119
II. Evaluación del transporte peritoneal	120
6.1.4.- Análisis estadístico.....	121
6.2.- Resultados.....	122
6.2.1.- Características basales.....	122

6.2.2.- Comparación de los parámetros de transporte peritoneal antes y después del descanso en pacientes con FM y controles.....	122
6.2.3.- Uso de soluciones glucosadas después del descanso.....	126
6.2.4.- Factores que influyen en la respuesta al descanso peritoneal en pacientes con FUF.....	126
I. Longevidad del FUF.....	126
II. Descansos peritoneales sucesivos.....	127
III. Existencia de peritonitis previa.....	130
6.2.5.- Resultados a medio plazo: Durabilidad de los efectos de descanso peritoneal.....	131
6.3.- Discusión.....	132
7.- CAPÍTULO 4: Análisis retrospectivo de los pacientes con peritonitis esclerosante encapsulante (PES) y estados propensos a PES.....	139
7.1.- Pacientes y Métodos.....	139
7.1.1.- Sujetos del estudio.....	139
7.1.2.- Diseño del estudio.....	139
7.1.3.- Métodos.....	141
I. Diagnostico de PES.....	141
II. Diagnostico de pacientes propensos a PES.....	142
III. Evaluación del transporte peritoneal	142
7.1.4.- Análisis estadístico.....	143
7.2.- Resultados	144

7.2.1.- Análisis Descriptivo.....	144
7.2.2.- Características de los pacientes diagnosticados de PES....	144
7.2.3.- Características de los pacientes propensos a PES.....	148
7.2.4.- Comparación entre los pacientes diagnosticados de PES y los propensos a PES.....	150
7.3.- Discusión.....	151
7.3.1.- Sobre la experiencia con pacientes con PES.....	151
7.3.2.- Sobre la experiencia con los pacientes propensos a PES.....	152
7.3.3.- Sobre el abordaje de los casos propensos a PES y diagnosticados de PES.....	154
8.- DISCUSIÓN GENERAL.....	157
9.- CONCLUSIONES FINALES.....	165
10.- FUERZAS Y LIMITACIONES.....	169
11.- IMPLICACIONES CLÍNICAS Y FUTURAS PERSPECTIVAS.....	173
12.- BIBLIOGRAFÍA.....	175
ANEXO A: PUBLICACIONES DERIVADAS DE ESTA TESIS.....	195
ANEXO B: ARTICULO PUBLICADO.....	197

1.- ABREVIACIONES

AGEs: Productos finales de glicosilación avanzada

AT: Alto transporte

DP: Diálisis peritoneal

DPA: Diálisis peritoneal automática

DPCA: Diálisis peritoneal continua ambulatoria

D/P-Cr: Cociente de la concentración de creatinina en el dializado/plasma a los 240 min

DM: Diabetes mellitus

ERC: Enfermedad renal crónica

FM: Fallo de membrana

FUF: Fallo de ultrafiltración

HD: Hemodiálisis

MP: Membrana peritoneal

MTC-U: Coeficiente de transferencia de masas de urea

PDGs: Productos de degradación de la glucosa

PET: Test de equilibrio peritoneal

PES: Peritonitis esclerosante encapsulante

TAC: Tomografía axial computarizada

TGF- β : Factor transformador del crecimiento beta 1

TMM: Transición mesotelio-mesenquimal

Tx: Trasplante renal

UF: Ultrafiltración

US: Ultrasonido

VEGF: Factor de crecimiento derivado del endotelio vascular

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Composición de las soluciones de diálisis en DP.....	41
Tabla 2. Clasificación de la peritonitis esclerosante encapsulante.	52
Tabla 3. Índice de comorbilidad de Charlson y sistema de puntuación.....	71
Tabla 4. Características basales de los pacientes en DP según las décadas.....	74
Tabla 5. Causas de salida de la técnica por décadas	75
Tabla 6. Estudio univariante: Modelo de riesgo proporcional de Cox. Factores que afectan la supervivencia del paciente y de la técnica en DP.....	77
Tabla 7. Estudio multivariante: Modelo de riesgo proporcional de Cox. Factores que afectan la supervivencia del paciente y de la técnica en DP.....	77
Tabla 8: Características clínicas, demográficas y de función peritoneal basales de los pacientes incluidos en el estudio basal y al año.....	95
Tabla 9. Características clínicas y demográficas basales de los pacientes tratados con soluciones biocompatibles y convencionales	101
Tabla 10: Evolución de los parámetros de función peritoneal en los pacientes tratados con soluciones biocompatibles y convencionales.....	103
Tabla 11. Características clínicas y del descanso peritoneal en el grupo de fallo de membrana y controles	123
Tabla 12. Datos del transporte peritoneal pre y post descanso peritoneal en el grupo de pacientes con fallo de membrana y controles	124

Tabla 13. Datos del transporte peritoneal pre y post descanso en el grupo de pacientes con fallo de membrana con y sin historia de peritonitis.....	130
Tabla 14. Datos demográficos y de función peritoneal de los pacientes diagnosticados de PES y propensos a PES	145
Tabla 15. Características de los pacientes diagnosticados de PES: criterios diagnósticos, tratamiento y seguimiento.....	147
Tabla 16. Características de los pacientes propensos a PES.....	149

LISTA DE ILUSTRACIONES

Figura 1: Esquema de la diálisis peritoneal.....	29
Figura 2. Representación del modelo de los tres poros de la membrana de diálisis peritoneal.	32
Figura 3. Clasificación del tipo de transporte peritoneal de acuerdo a la relación D/P-Cr.....	35
Figura 4. Mecanismos y factores involucrados en el desarrollo de la Peritonitis Esclerosante Encapsulante.....	49
Figura 5. Curvas de supervivencia del paciente en DP según las décadas (1980-2010).....	76
Figura 6. Curvas de supervivencia de la técnica según las décadas (1980-2010).....	78
Figura 7. Factores de riesgo que influyen en la supervivencia del paciente. Análisis univariante según: edad (A), índice de Charlson (B), modalidad de DP (C) y diabetes mellitus (D).	79
Figura 8: Distribución de los diferentes valores de los parámetros de función peritoneal basales.....	91
Figura 9: Análisis de regresión lineal entre el MTC-Cr y la UF/4hrs.....	92
Figura 10: Análisis de regresión lineal entre el MTC-Cr y el MTC-U.....	93
Figura 11: Evolución del MTC-Cr y la UF al año en función a la clasificación por cuartiles del MTC-Cr basal en el grupo de soluciones biocompatibles.....	96

Figura 12: Evolución de la UF/4hrs al año en función a la clasificación por cuartiles de la UF basal en el grupo de soluciones biocompatibles.....	97
Figura 13. Evolución a largo plazo de la UF/4hrs y el MTC-Cr en los pacientes tratados con soluciones biocompatibles.....	98
Figura 14: Evolución de la UF/4hrs y el MTC-Cr durante el primer año en los pacientes con o sin historia de peritonitis.....	100
Figura 15: Evolución de la UF y el MTC-Cr hasta el 2 ^{do} año en los pacientes tratados con soluciones biocompatibles y convencionales.....	104
Figura 16. Evolución de los parámetros de función peritoneal pre- y post-descanso peritoneal en los controles y en el grupo de fallo de membrana (FM). (A) MTC Urea, (B) MTC Creatinina, (C) D/P-Creatinina y (D) UF/4h.	125
Figura 17. Evolución de los parámetros de función peritoneal pre- y post-descanso en pacientes con fallo de membrana reciente y previo. (A) MTC Urea, (B) MTC Creatinina, (C) D/P-Creatinina y (D) UF/4h.....	128
Figura 18. Evolución de los parámetros de función peritoneal pre- y post-descanso en pacientes con fallo de membrana: Primer descanso <i>versus</i> sucesivos. (A) MTC Urea, (B) MTC Creatinina, (C) D/P-Creatinina y (D) UF/4h.....	129

**EVOLUCIÓN DE LA FUNCION PERITONEAL A LARGO PLAZO DE LOS
PACIENTES TRATADOS CON DIALISIS PERITONEAL. DESARROLLO DE
NUEVAS ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA VIABILIDAD DE LA
MEMBRANA Y MINIMIZAR LAS CONSECUENCIAS RELACIONADAS CON LA
TECNICA.**

1.- INTRODUCCIÓN

Desde hace unas décadas, el tratamiento sustitutivo de la enfermedad renal crónica (ERC) en estadios avanzados, incluye la diálisis y el trasplante renal; que se han considerado como opciones terapéuticas complementarias. La ERC es un problema emergente en todo el mundo, tan solo en España, según los resultados del estudio EPIRCE (Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España) diseñado para conocer la prevalencia de la ERC en nuestro país, se estimó que aproximadamente el 10% de la población adulta sufría de algún grado de ERC (1).

En los últimos años se han producido muchos cambios en el ámbito del tratamiento renal sustitutivo, principalmente como resultado de los avances en la tecnología. En los años 1980 y 1990 se produjo un gran crecimiento en la disponibilidad de diálisis y del trasplante renal, pero este en muchos casos no está disponible para todos los pacientes debido a la falta de donantes a nivel nacional y la alternativa en estos casos es la diálisis.

Existen actualmente dos tipos principales de diálisis, que son la hemodiálisis (HD) y la diálisis peritoneal (DP). El principio básico de la diálisis es filtrar la sangre con el fin de eliminar las toxinas y productos de desecho, que es normalmente una función realizada por los riñones (2).

La HD por su parte, es una técnica de depuración extracorpórea de la sangre, que suple parcialmente las funciones renales de excretar agua y solutos, y de regular el equilibrio ácido-base y electrolítico. Consiste en utilizar una membrana semipermeable (un filtro o dializador) que se interpone entre 2

compartimientos líquidos (la sangre del paciente y el líquido de diálisis), lo que permite que circulen el agua y los solutos de pequeño y mediano peso molecular, pero no proteínas o células sanguíneas (2-3).

La otra técnica universalmente aceptada es la DP, que se describirá a continuación con mas detalle.

1.1.- Diálisis Peritoneal.

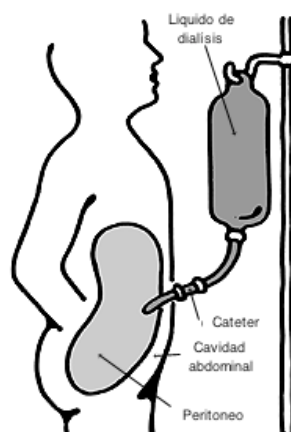
La DP es una técnica ampliamente usada en el tratamiento de la ERC desde los inicios de 1980, cuando tuvo un gran crecimiento, probablemente alcanzando un pico a finales de la década de 1990 y actualmente con más de 100.000 pacientes en todo el mundo. En España, según los últimos datos del Registro de Enfermos Renales del 2011, la prevalencia de ERC avanzada es de 1078 por millón de población (pmp), con un 5,27% de estos pacientes en DP (4).

1.1.2.- Conceptos básicos

La DP es una técnica sencilla en la cual se infunde una solución dentro de la cavidad peritoneal, la cual tras un período de tiempo de permanencia variable, permite el intercambio de agua y solutos entre la sangre y la solución de diálisis, para posteriormente proceder al drenaje del fluido parcialmente equilibrado. La repetición de este proceso permite remover el exceso de líquido y aclarar los productos de desecho y toxinas acumulados en el organismo, así como normalizar los niveles de electrolitos (3).

El líquido de diálisis se infiltra a través de un catéter, que se coloca en el abdomen del paciente, dentro del peritoneo y se exterioriza a la piel cerca del ombligo (Figura 1). El catéter es implantado mediante una pequeña cirugía. La DP se realiza normalmente en el hogar o en el lugar de trabajo del paciente, aunque puede hacerse casi en cualquier parte.

Figura 1: Esquema de la diálisis peritoneal.



Existen dos modalidades principales de DP: la DP continua ambulatoria (DPCA) y la DP automática (DPA). La DPCA constituye la modalidad más utilizada. En ella el tratamiento dialítico se realiza de forma manual y continua. Mientras que la DPA hace referencia al empleo de sistemas mecánicos (cicladoras o monitores) que permiten realizar el tratamiento (3).

1.1.2 Resultados y Supervivencia en DP

La DP constituye una opción de tratamiento renal sustitutivo válido y desde su introducción, una serie de estudios han comparado los resultados de supervivencia entre DP y HD, incluyendo grandes estudios basados en Registros en los EE.UU., Europa y Australia (5). Las críticas dirigidas a estos estudios se basan en importantes diferencias en la casuística, y también en la falta de evaluación de otros factores, tales como el apoyo social y la calidad de vida, que no han sido considerados adecuadamente (6). El debate acerca de los méritos de la DP en comparación con la HD continúa, pero estudios recientes sugieren que en los dos primeros años los resultados son similares, aunque si se han apreciado diferencias en ciertos grupos, particularmente en función de la edad y la presencia de diabetes mellitus (DM) (7-11). En general, se puede considerar que ambas terapias son en efecto complementarias, ya una gran parte de los pacientes con ERC en algún momento han experimentado tanto la HD como la DP (12).

Las tasas de supervivencia en DP son variables, existiendo múltiples comunicaciones de cohortes retrospectivas con tasas que varían desde 50 a 70% a los 5 años (13-16). Recientemente se ha apreciado una mejora en el pronóstico vital de los pacientes en DP que se ha hecho tangible en las últimas décadas, como se evidencia en los datos del Registro Español de Enfermos Renales y también en los registros de población europea de la ERA-EDTA del 2009 (6). Este fenómeno que está ocurriendo en los últimos años está en posible relación con cambios en la práctica habitual y la introducción de avances tecnológicos que permiten obtener mejores resultados.

La tasa de supervivencia de la técnica en DP, es a menudo limitada y existen una serie de factores potenciales que conducen a la insuficiente supervivencia de la misma, incluyendo el fallo de membrana, las peritonitis, la diálisis inadecuada y en muchas ocasiones un cambio en las circunstancias sociales del paciente que conducen a la falta de apoyo, o a que ya no se sienta capaz de hacer frente al tratamiento domiciliario. Otra de las razones por las cuales los pacientes salen de DP con mucha frecuencia es el trasplante renal, y dado el aumento en la cifra de trasplantes realizados, especialmente en los últimos 10 años, no es sorprendente que el número de pacientes en DP se mantiene relativamente estable debido al alto recambio.

La DP es defendida como un buen tratamiento de primera línea sobre todo en pacientes jóvenes en espera de un trasplante, debido a que permite preservar los accesos vasculares y existe evidencia de que permite una mayor preservación de la función renal residual (5).

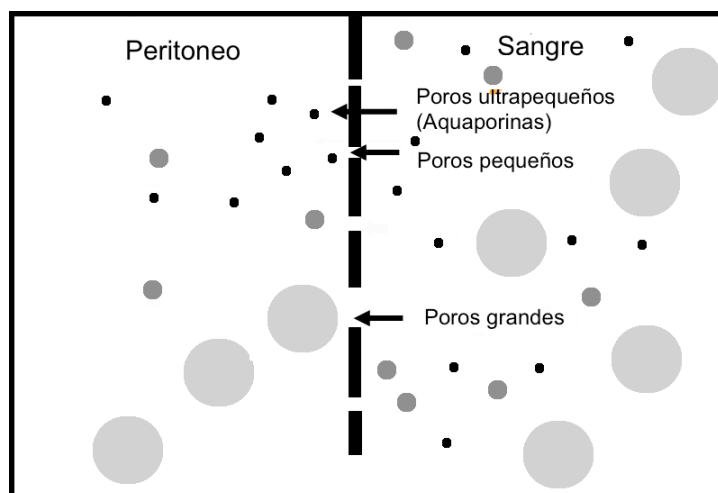
1.2- El peritoneo como membrana de diálisis.

1.2.1.- El transporte peritoneal

En DP se aprovecha la capacidad de la membrana peritoneal para actuar como una barrera permeable en la cual tiene lugar el transporte de agua o la ultrafiltración (UF) y el de solutos o difusión. El peritoneo es una membrana de diálisis heterogénea que consta de diferentes estructuras, como lo son: el mesotelio, el tejido intersticial y las células endoteliales microvasculares (17). Estas últimas son la principal barrera para el fluido peritoneal a transportar y esto

es gracias a la presencia de un sistema de poros en la pared capilar (denominado modelos de los 3 poros), que por sus diferentes tamaños son selectivos en la restricción del transporte de solutos (18-20) [Figura 2]. Existen poros de tamaño pequeño (radio medio de 40 a 50 Å) que median el transporte de solutos de bajo peso molecular; los poros grandes que constituyen menos del 0,1% del total (radio medio > 150 Å). Y por último los poros ultra pequeños (3 a 5 Å) llamados acuaporina-1, que son permeables sólo al agua, están presentes en las células endoteliales de la microvasculatura peritoneal y son los responsables del transporte transcelular de agua inducido por el gradiente osmótico creado por las soluciones hipertónicas utilizadas durante la DP (18-20).

Figura 2. Representación del modelo de los tres poros de la membrana de diálisis peritoneal.



El transporte peritoneal se realiza entre la microcirculación y la cavidad peritoneal mediante la combinación de dos mecanismos: difusión y convección. La participación de uno u otro varía según hagamos referencia al transporte de agua o solutos.

En el transporte de solutos la difusión es el mecanismo principal, y se realiza gracias a la presencia de un gradiente de concentración favorable (por ejemplo, la alta concentración de urea en sangre en comparación con su ausencia en el líquido de diálisis), aunque la convección también participa en el transporte de algunas moléculas y electrolitos. La difusión varía directamente en función a la magnitud del gradiente de concentración e inversamente con el tamaño del soluto (21).

Por otra parte, el transporte de agua se realiza mediante convección (ultrafiltración), y depende del gradiente osmótico generado por el agente principal de la solución de diálisis y de la presencia de acuaporinas. Existen otras vías de absorción de líquido y partículas desde la cavidad peritoneal como el drenaje linfático, a través de la ruta diafragmática (principal) y la omental (2).

1.2.1.- Evaluación de la función peritoneal.

Durante el tratamiento con DP es fundamental la evaluación funcional de la membrana peritoneal, que comprende dos componentes fundamentales: la respuesta a la ultrafiltración y el transporte de solutos de pequeño peso molecular.

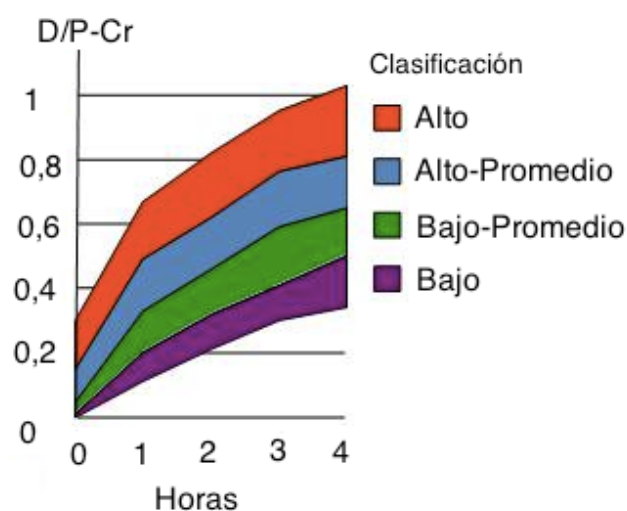
Tradicionalmente esta valoración se realiza mediante el test de equilibrio peritoneal (TEP). Esta prueba ha sido estandarizada para la interpretación de ambos componentes, realizándose con soluciones con dextrosa al 2,27%/2,5%, y permite la evaluación del transporte de solutos de pequeño peso molecular, pero representa un modesto estímulo osmótico para valorar la UF (22-23), por lo que se ha introducido una modificación del TEP (TEP modificado) consistente en sustituir la solución de dextrosa al 2,27%/2,5% por una solución al 3,86%/4,25%, consiguiéndose así un máximo estímulo osmótico, lo que proporciona información adicional sobre la ultrafiltración y el transporte de agua libre (24-25).

La función de la membrana se puede evaluar mediante la medición de la velocidad a la que los solutos se equilibran entre el dializado y de plasma (26). Usualmente se emplea la relación entre la concentración de creatinina en el dializado y el plasma, llamada relación D/P-Cr, que mide el efecto combinado de la difusión y ultrafiltración (26-27). Usando la proporción D/P-Cr, los pacientes se pueden clasificar en una de las cuatro categorías de transporte: alto (rápida), promedio alto, promedio bajo y bajo (lento) [Figura 3]. Los transportadores rápidos tienen generalmente un D/P-Cr mayor que 0.80 (23-28). Estos pacientes alcanzan un equilibrio rápido y completo de los pequeños solutos debido a un área de superficie de membrana funcional más grande y a una mayor permeabilidad (23). Sin embargo, también pierden rápidamente el gradiente osmótico porque la glucosa del dializado se absorbe rápidamente, por lo que alcanzan UF mas bajas.

A diferencia de los transportadores rápidos, los lentos tienen un D/P-Cr típicamente inferior a 0,55 (23-28). Estos pacientes logran un equilibrio más lento y

menos completo para los pequeños solutos y por otro lado, pueden mantener el gradiente osmótico por períodos más prolongados y por lo tanto lograr una mejor UF (26). Los pacientes que son transportadores alto-promedio o bajo-promedio tienen características intermedias (26). Típicamente, el D/P-Cr para los alto-promedio estará entre 0,65 y 0,80, mientras que para los transportadores bajo-promedio estará entre 0,55 y 0,64 (27).

Figura 3. Clasificación del tipo de transporte peritoneal de acuerdo a la relación D/P-Cr.



Otra forma complementaria de evaluar el transporte de pequeños solutos es el coeficiente de transferencia de masas (MTC), que representa el máximo aclaramiento difusivo de un determinado soluto en el tiempo cero, antes de que el transporte haya comenzado realmente al inicio de la permanencia.

Por otra parte, la estimación del transporte de agua se realiza mediante la cuantificación de la UF durante un intercambio con glucosa al 3.86/4.25% tras 4 horas. También puede estimarse el transporte de agua libre, y esto se realiza mediante la determinación de los cambios en la concentración de sodio (Na^+) en el dializado, que son ocasionados por el flujo de agua hacia éste, como consecuencia del gradiente osmótico. Este flujo de agua, que es debido en parte a las acuaporinas, produce la dilución de la concentración de Na^+ en el líquido de diálisis, lo que permite calcular el cribado de Na^+ , que expresa la caída en la concentración de Na^+ del dializado, habitualmente en torno a 2-4 mEq/l después de 2 horas utilizando soluciones glucosadas al 2,27%/2,5%, o una disminución mayor si se utilizan soluciones al 3,86%/4,25% (17).

1.2.3.- Evolución de la función peritoneal a largo plazo.

El transporte de pequeños solutos y de agua en DP cambia con el tiempo y existe gran variabilidad entre los individuos. El éxito a largo plazo de la DP depende de la capacidad de la membrana peritoneal para mantener una UF y unas tasas de transferencia de solutos aceptables. Durante el primer año hay una tendencia hacia la normalización de los parámetros de transporte peritoneal, que se caracteriza por una disminución del transporte de pequeños solutos y un aumento de la capacidad de UF (29). Posteriormente, la experiencia clínica sugiere que el transporte peritoneal se mantiene estable en aproximadamente el 70% de los pacientes a los 12 a 18 meses y en más de 50% a los 24 meses en DP (30-31). Estas observaciones clínicas han sido confirmadas histológicamente,

demostrándose que los cambios patológicos son mínimos con el tiempo en la mayoría de los pacientes en DP de mantenimiento, a menos que se hayan producido episodios repetidos de peritonitis (29).

Por lo tanto en la mayoría de los casos la función peritoneal permanece estable y solo algunos pacientes muestran alteraciones a través del tiempo. El cambio funcional adquirido más frecuente se produce durante un episodio de peritonitis cuando hay un aumento de la perfusión capilar por causa de la inflamación. En tales casos, el transporte por lo general suele retornar a sus valores basales una vez resuelta la peritonitis (21).

Pero la DP a largo plazo se asocia con el desarrollo de cambios estructurales en la membrana peritoneal que se cree que contribuyen a que luego de 4-5 años los pacientes desarrollen alteraciones en el transporte de solutos y un descenso en la UF (28, 32). A pesar de que los factores responsables de estas alteraciones aún están por determinar, esta ampliamente aceptado que la naturaleza bioincompatible de soluciones de DP convencionales (bajo pH, la concentración de lactato) y la exposición a largo plazo a altas concentraciones de glucosa, contribuyen a los cambios en la estructura y la función peritoneal (33).

Las altas concentraciones de glucosa presentes en los líquidos de DP se asocian a la presencia de los productos de degradación de la glucosa (PDG) que se generan durante el proceso de esterilización térmica (33), así como también a la formación de productos finales de glicosilación avanzada, conocidos como AGEs. Los efectos nocivos de la glucosa sobre el peritoneo se llevan a cabo a través de varios mecanismos como el stress oxidativo, la vía de los polioles, los

AGEs y los PDGs. Todos estos agentes actúan a nivel del peritoneo y una disparan una señal pro-inflamatoria, induciendo un proceso inflamatorio, que puede verse muy exacerbado debido al carácter diario y continuo del tratamiento. Todo ello conlleva a un estado de daño e inflamación crónico, que desencadena la pérdida de la monocapa mesotelial, la fibrosis y el aumento de la capilaridad (34-35), que pueden contribuir a la pérdida de la UF. Estos cambios son más manifiestos en los pacientes que permanecen más tiempo en DP y en aquellos que presentan fallo de membrana (36-37).

Patogénicamente las alteraciones que se generan en la DP a largo plazo se deben en gran parte a la presencia de PDGs y al depósito a nivel peritoneal de AGEs, que son capaces de activar a sus receptores en las células mesoteliales y esto da inicio a la transición mesotelio-mesenquimal (TMM) [38]. La TMM es un proceso complejo y generalmente reversible que comienza con la disrupción de las uniones intercelulares y la pérdida de la polaridad apico-basolateral, típica de las células epiteliales, que luego se transforman en células similares a fibroblastos con un aumento de sus características migratorias, invasivas, y fibrogénicas. El objetivo de este proceso es la reparación de heridas, de tejidos, la migración celular, la producción de la matriz extracelular, y la inducción de la neoangiogénesis y esto se lleva a cabo gracias al factor de crecimiento transformador- β (TGF- β). Todo este proceso se traduce en la acumulación de componentes de matriz extracelular con el consecuente desarrollo de fibrosis peritoneal, aumento de la capilaridad, el desarrollo de vasculopatía y la pérdida de la capa de células mesoteliales (39).

1.2.4.- Las soluciones en DP

La transferencia de agua y solutos en DP depende en gran medida de la composición de las soluciones utilizadas. Los agentes osmóticos y los tampones son los principales elementos que nos permiten diferenciar los líquidos disponibles, condicionando la biocompatibilidad de la solución utilizada.

El agente osmótico mas comúnmente utilizado es la glucosa, en sus tres presentaciones (1,36%, 2,27% y 3,86% de dextrosa anhidra). La glucosa no es el agente osmótico ideal, ya que se absorbe fácilmente, lo que lleva a una ultrafiltración de corta duración y su absorción también puede conducir a varias complicaciones metabólicas a nivel sistémico como la hiperglucemia, el hiperinsulismo, la obesidad y la dislipemia. Además, la glucosa es tóxica per se, afectando a la viabilidad y funcionalidad de las células peritoneales, favoreciendo la formación y acumulación de AGEs y condicionando la aparición de alteraciones funcionales de la membrana peritoneal (40).

Existen otros agentes osmóticos que se han desarrollado en los últimos años, como la icodextrina (un polímero de la glucosa) y las soluciones de aminoácidos. Las soluciones de DP con icodextrina al 7.5%, tienen la capacidad de mantener la UF de forma sostenida durante tiempos de permanencia prolongados y su UF es similar a la alcanzada con la glucosa al 3.86% y superior al de glucosa al 2.27%. Este polímero de glucosa, una vez absorbido, es degradado a maltosa y metabolitos derivados. Las concentraciones séricas de estos metabolitos están elevadas en los pacientes durante el uso de icodextrina, aunque tras períodos de seguimiento prolongados no se han visto efectos

adversos. La eficacia del tratamiento con icodextrina es superior cuando hay un incremento de la superficie vascular como es el caso de pacientes con fallo severo de UF o durante los episodios de peritonitis y ofrece la ventaja de actuar como un sustituto de las soluciones de glucosa, particularmente útil en el caso de pacientes diabéticos, que requieran permanencias largas (40).

Por su parte, las soluciones de aminoácidos (AA) están compuestas por una mezcla de AA esenciales y no esenciales al 1.1% y su poder osmótico es semejante al de la glucosa al 1.36%. En general, sus efectos sobre el estado nutricional son controvertidos, aunque su eficacia parece incrementarse en el caso de pacientes desnutridos (40).

Con respecto a los tampones, se emplean diferentes compuestos, entre ellos el lactato (35-40 mmol/l; pH=5,5), que se metaboliza a bicarbonato y tiene escasos efectos adversos y el bicarbonato, que ha remplazado en su mayoría al lactato, por ser más fisiológico (pH=7,4) [41]. Su empleo requiere del uso de sistemas bicompartimentales ya que no puede ser almacenado en soluciones con calcio ó magnesio. En la actualidad existen soluciones que utilizan como tampón bicarbonato o mezclas de bicarbonato y lactato.

Recientemente se han desarrollado soluciones glucosadas que contienen bajas cantidades de PDGs, tamponadas con lactato, bicarbonato o combinaciones de ambos (Tabla 1). Estas soluciones, denominadas biocompatibles, son liberadas desde bolsas de doble cámara, y debido a esto la glucosa puede ser esterilizada de forma separada a otras sustancias y a un pH más bajo, lo que genera cantidades muy bajas de PDGs durante la esterilización en autoclave (42).

Tabla 1. Composición de las soluciones de diálisis en DP.

	SOLUCIÓN	AGENTE OSMÓTICO	TAMPÓN	PDGs	pH
BAXTER	Dianeal PD1	Glucosa 1.36 - 2.27 - 3.86 %	Lactato 35 mmol/L	Alto	5.2
	Dianeal PD4	Glucosa 1.36 - 2.27 - 3.86 %	Lactato 40 mmol/L	Alto	5.2
	Extraneal	Icodextrina 7.5 %	Lactato 40 mmol/L	No	5.6
	Nutrineal	Aminoácidos 1.1 %	Lactato 40 mmol/L	No	5.5
	Physioneal 35	Glucosa 1.36 - 2.27 - 3.86 %	Lactato 10 mmol/L + Bicarbonato 25 mmol/L	Bajo	7.4
	Physioneal 40	Glucosa 1.36 - 2.27 - 3.86 %	Lactato 15 mmol/L + Bicarbonato 25 mmol/L	Bajo	7.4
FRESENIUS	StaySafe 2 - 3 - 4	Glucosa 1.5 - 4.25 - 2.3 %	Lactato 35 mmol/L	Alto	5.5
	StaySafe 17 - 18 - 19	Glucosa 1.5 - 4.25 - 2.3 %	Lactato 35 mmol/L	Alto	5.5
	Balance 2 - 3 - 4	Glucosa 1.5 - 4.25 - 2.3 %	Lactato 35 mmol/L	Bajo	7 - 7.4
	Balance 17 - 18 - 19	Glucosa 1.5 - 4.25 - 2.3 %	Lactato 35 mmol/L	Bajo	7 - 7.4
	BicaVera 2 - 3 - 4	Glucosa 1.5 - 4.25 - 2.3 %	Bicarbonato 34 mmol/L	Bajo	7.4
GAMBRO	Gambrosol Trio 10 A - B - A+B	Glucosa 1.5 - 2.5 - 3.9 %	Lactato 35 mmol/L	Bajo	5.5 - 6.5
	Gambrosol Trio 40 A - B - A+B	Glucosa 1.5 - 2.5 - 3.9 %	Lactato 41 - 40 - 39 mmol/L	Bajo	5.5 - 6.5

1.2.5.- Beneficios del uso de soluciones biocompatibles

En los análisis *in vitro* y *ex vivo*, así como en estudios experimentales en modelos animales, las soluciones biocompatibles han demostrado que atenúan las alteraciones morfológicas observadas con las soluciones convencionales (43-44). Además se ha demostrado una mejoría en la función celular, en particular en el sistema inmune del huésped y un aumento en los marcadores de integridad de la membrana peritoneal (45-46). Los estudios en animales han mostrado que son capaces de mejorar la capacidad de ultrafiltración, disminuyen la expresión del factor de crecimiento derivado del endotelio vascular (VEGF), la densidad

vascular, la acumulación de AGEs, y también la fibrosis (47).

Con respecto a los estudios realizados en seres humanos, sus efectos sobre la supervivencia de la técnica y del pacientes son desconocidos, debido a que no existen en la actualidad ensayos con un diseño adecuado y suficiente potencia estadística para extraer estas conclusiones. Algunos estudios de cohortes retrospectivos observacionales en Corea han comunicado que su uso se asocia con una mejoría en la supervivencia del paciente (48), pero sus hallazgos están potencialmente limitados por factores de confusión.

Algunos ensayos controlados aleatorizados han demostrado que las nuevas soluciones biocompatibles, permiten preservar la función renal residual (49-52) o al menos son capaces de retrasar la aparición de la anuria (53-58), y recientemente se ha sugerido que reducen la incidencia de peritonitis en comparación con las soluciones convencionales (53). Los hallazgos de los diferentes estudios hasta la actualidad son contradictorios y no existe un acuerdo sobre cuales son sus efectos, lo que si parece claro es que sus efectos en comparación con las soluciones convencionales son neutros o beneficiosos, pero en ningún caso se han reportado que sean potencialmente dañinos (59-60).

El comportamiento de transporte peritoneal con soluciones biocompatibles no se conoce completamente, algunos estudios previamente publicados sugieren que al comparar las soluciones biocompatibles con las convencionales se obtienen valores de D/P-Cr similares en ambos grupos (50,52,56-57,61) o superiores en algunos informes (51,53-55,58), aunque en la actualidad no se han reportado datos en la literatura sobre el transporte difusivo medido por MTC-Cr. Por otro

lado, la evaluación de la evolución del transporte de agua con estas nuevas soluciones también ha arrojado resultados contradictorios, algunos estudios sugieren que la UF en 24 horas es más baja y menor UF durante el PET (53,55,57-59,60) o que es similar a la UF con soluciones convencionales (49,51-52,56).

1.3.- Complicaciones de la DP a largo plazo

La DP trae consigo una serie de complicaciones. La más común de ellas es la peritonitis y representa la segunda causa de fracaso de la técnica, siendo la principal complicación de la DP, que contribuye de manera significativa a la hospitalización y a la mortalidad de los pacientes. También pueden presentarse problemas con el "acceso", en relación con el catéter de DP como infecciones de orificio, atrapamiento del catéter o disfunción, y estas complicaciones suelen resolverse mediante intervención quirúrgica o radiológica.

Ciertos factores asociados a la DP como el uso repetido, la exposición permanente a líquidos no biocompatibles y las peritonitis que ocasionalmente ocurren asociadas a la técnica, pueden producir alteraciones estructurales y funcionales que llevan al desarrollo de otro grupo de complicaciones de mayor trascendencia debido a que limitan la supervivencia de la técnica y en ciertas ocasiones del paciente, como lo son: el fallo de ultrafiltración (FUF) tipo I y la Peritonitis Esclerosante Encapsulante (PES).

1.3.1.- Fallo de Ultrafiltración (FUF)

El FUF es una complicación importante de la DP, que conduce al fracaso del técnica y es el responsable de la transferencia a hemodiálisis en un 4-12% de los pacientes (17). Aunque el FUF puede ocurrir en cualquier momento, habitualmente se presenta tras varios años en la técnica, especialmente a largo plazo, y asociado a un descenso de la función renal residual (FRR) [62].

El FUF se ha definido clínicamente como la incapacidad para mantener un adecuado equilibrio de volumen en un paciente tratado con DP con más de dos intercambios diarios con glucosa al 3,86/4,25% y en ausencia de una excesiva ingesta de líquidos (63) y también puede ser definido como la presencia de una UF inferior a 400 ml durante el PET realizado con un intercambio de glucosa al 3,86/4,25% tras una permanencia de 4 horas (62).

El FUF se asocia a diferentes patrones de transporte de solutos, siendo importante su diagnóstico precoz, y en función al tipo de transporte asociado puede clasificarse de la siguiente manera:

- Bajo: es poco frecuente y suele encontrarse asociado a casos de esclerosis peritoneal o en las adherencias.
- Medio-bajo o medio-alto: asociado con factores mecánicos, aumento de absorción linfática o disfunción de acuaporinas. La prevalencia real de estas dos últimas entidades es desconocida.
- Alto: aparece durante las peritonitis o por fallo de UF tipo I, siendo este último la causa más frecuente de fallo de UF. Puede ser:

a. Inherente: Afecta al 10-20% de los pacientes, aparece desde el inicio de la DP y se ha relacionado con edad avanzada y DM (29).

b. Adquirido: Suele manifestarse por un aumento progresivo del transporte de solutos asociado a un descenso de la UF a partir del 3º-4º año. El FUF se considera temprano si aparece antes del 3º año, no existiendo datos de función peritoneal inicial que pronostiquen su aparición. El fallo tardío aparece después del 3º-4º año y se asocia con peritonitis y abuso de glucosa (17,32).

El FUF tipo I, clínicamente se caracteriza por la necesidad de utilizar mayor número de intercambios hipertónicos para mantener un adecuado estado hídrico (62) y desde el punto de vista anatómico se caracteriza por el engrosamiento submesotelial, neoangiogénesis y la TMM de la célula mesotelial, a veces acompañada de la pérdida del mesotelio superficial y fibrosis intersticial en el tejido omental (7-9).

La fisiopatología de FUF se ha atribuido a un aumento en el área de superficie peritoneal efectiva, con el consecuente aumento de la absorción de la glucosa y la disipación del gradiente osmótico, y/o una alteración en los poros ultra pequeños situados en el endotelio capilar, con una alteración en el transporte de agua libre (64). Estudios recientes, sobre el óxido nítrico y sus efectos sobre el peritoneo han proporcionado nuevas perspectivas en los mecanismos moleculares implicados en la fisiopatología de FUF, y se cree que el ON puede jugar un papel en el aumento de la superficie peritoneal efectiva observado en los pacientes en DP durante largos periodos (65). Algunos estudios morfológicos y funcionales han presentado argumentos convincentes que sugieren que las acuaporinas (poros

ultra pequeños) no modifican su expresión en situaciones asociadas con FUF (66), sino que más bien, esta condición esta asociada con el aumento de actividad de la oxido nítrico sintetasa en el peritoneo, y el ON podría tener un efecto inhibitorio sobre las acuaporinas y afectar de esta manera la permeabilidad al agua (67).

Son varios los factores asociados al desarrollo de FUF tipo I, como por ejemplo el uso de soluciones bioincompatibles, episodios repetidos de peritonitis o abuso de soluciones de diálisis hipertónicas. Además del FUF, estos pacientes presentan alto transporte (AT), que se refleja tras realizar el PET, en la presencia de valores elevados de D/P-Cr, MTC-Cr y alta absorción de glucosa, y con frecuencia puede acompañarse de un transporte de agua libre deficiente (63,68-69).

La monitorización frecuente de la función peritoneal, mediante la realización del test de equilibrio peritoneal (TEP) permitirá identificar el desarrollo de alteraciones en el funcionamiento de la membrana peritoneal tanto a nivel de UF como del transporte de solutos de pequeño tamaño.

El FUF tipo I es un problema grave, que puede causar fácilmente sobrehidratación en el paciente, sobretodo en aquellos anúricos, y esta puede conducir a un mayor riesgo de muerte cardiovascular. Existen diversos estudios que han encontrado una relación entre la ultrafiltración peritoneal y la muerte en pacientes con anuria (70-71).

Cabe destacar con respecto al AT inherente, mencionado previamente, que la presencia de esta condición al inicio de la diálisis no se asocia a mayor mortalidad, aunque es más frecuente en pacientes con mayor edad y comorbilidad

y menores niveles de albúmina sérica, lo cual lo convierte, en un marcador más de comorbilidad al inicio de DP (29). En cambio con respecto al AT adquirido, múltiples estudios han demostrado que es un factor predictor independiente de mortalidad y fallo de la técnica (72-74), esto se ha atribuido a la disminución de la UF y al aumento de la sobrecarga de líquidos, de marcadores inflamatorios, la desnutrición, la hipoalbuminemia y la presencia de enfermedades comórbidas, aunque más recientemente nuevas evidencias sugieren que no existe relación entre el AT adquirido y la mortalidad o el fracaso de la técnica, la explicación a estos nuevos hallazgos se basa en que las mejoras en la gestión de la diálisis, incluyendo la restricción de líquidos y el aumento del uso de DPA y la icodextrina, permiten mejorar la eliminación deficiente de fluidos y de sodio que presentan estos pacientes y por lo tanto este mejor control hídrico disminuye el riesgo de sobrehidratación y de morbimortalidad para el paciente (75).

Una vez establecido el FUF, las opciones terapéuticas son limitadas, incluyendo el uso de soluciones no basadas en glucosa, tales como icodextrina; el cambio a DPA o, finalmente la transferencia a HD (17,32).

El descanso Peritoneal es un procedimiento que ha sido propuesto por nuestro grupo desde 1993, para el tratamiento FUF tipo I, con la intención de revertir parcialmente los cambios en el transporte peritoneal ocasionados por el FUF (76-78). El descanso consiste en el cese temporal de la DP y la transferencia a HD a través de un catéter venoso central, con la intención de interrumpir de forma temporal la exposición del peritoneo a los líquidos de diálisis. Esta intervención en pacientes con FUF ha demostrado ser capaz de permitir la

recuperación parcial o completa del estado de hiperpermeabilidad (disminuye el MTC-Cr y D/P-Cr) y aumentar la UF. Rodríguez y cols, también han confirmado estos hallazgos, además especificando que el descanso debe realizarse tan pronto como los cambios de permeabilidad se documentan, para obtener mejores resultados clínicos (79).

Varios modelos animales experimentales han confirmado que el descanso en ratas es capaz de recuperar la UF y reducir la permeabilidad y desde el punto de vista anatómico ocasiona la regresión de los cambios estructurales en la membrana peritoneal, tales como engrosamiento parietal peritoneal, la fibrosis y la neo-angiogénesis en el mesenterio (80-81).

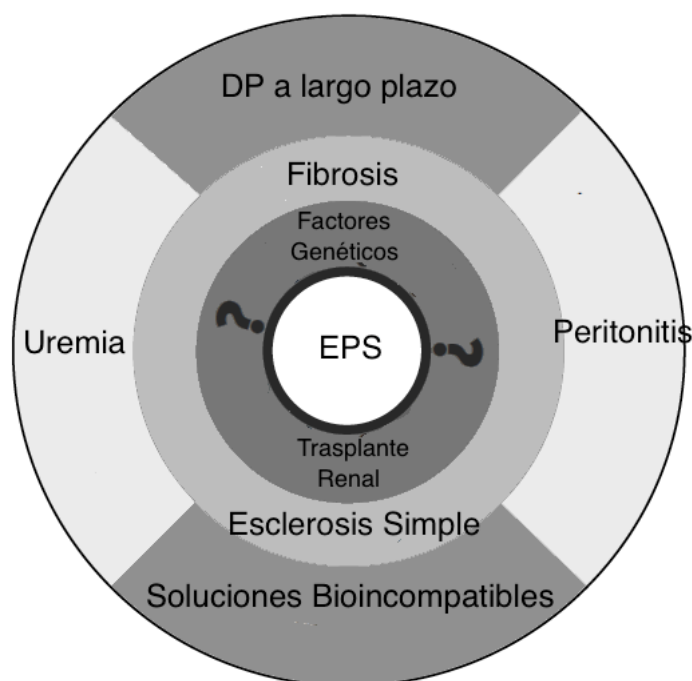
1.3.2.- Peritonitis Esclerosante Encapsulante

La PES es una complicación infrecuente pero grave de la DP, descrita por primera vez en 1980 por Gandhi (82), caracterizada por la presencia de una reacción inflamatoria y fibrótica en el peritoneo que produce síntomas recurrentes, intermitentes o persistentes de obstrucción intestinal (83-84). Su incidencia real es desconocida, puede variar desde 0,7% hasta 3,3% según diferentes series publicadas (84-91), y aumenta progresivamente con el tiempo en DP. En España, no existen datos sobre su incidencia global. La tasa de mortalidad es alta, hasta del 50%, sobre todo durante el primer año y se incrementa con la duración en DP (83-84).

La PES es probablemente un proceso multifactorial, en el cual varios agentes se interrelacionan para desencadenarlo (Figura 4). El tiempo en DP es el

factor que más se relaciona con su desarrollo, junto con la exposición a soluciones de DP glucosadas, probablemente porque ambos reflejan el tiempo durante el cual el peritoneo ha estado expuesto a los efectos dañinos de las soluciones de diálisis (90-91). También se cree que las peritonitis, los hemoperitoneos intensos o repetidos, las cirugías abdominales, la salida de DP o la predisposición genética pudiesen estar implicados (83-84).

Figura 4. Mecanismos y factores involucrados en el desarrollo de la Peritonitis Esclerosante Encapsulante.



La interacción de todos estos factores llevan al desarrollo de cambios morfológicos como la pérdida completa del mesotelio, el engrosamiento de la

membrana peritoneal, y el desarrollo de fibrosis intersticial, con densas capas de tejido fibroconectivo, con un infiltrado de células mononucleares y polimorfonucleares, acompañado de angiogénesis y aumento del número de capilares, aumento del depósito de fibrina, exudación, osificación y calcificación (92-93). Estas alteraciones anatómicas se traducen en la presencia engrosamiento y adherencias peritoneales, encapsulamiento total o parcial de las asas intestinales y en estadios muy avanzados, una capa fibrosa puede recubrir el intestino y encapsularlo (92-93).

Una proporción sustancial de los casos de PES ocurren post-trasplante renal y usualmente se manifiestan precozmente tras el mismo. Suele afectar a pacientes más jóvenes al inicio de DP y no necesariamente se asocia a tratamientos con DP prolongados, por lo que se ha sugerido que podría constituir una entidad diferente de la forma clásica (87-90).

Su etiología es desconocida, aunque existen varias hipótesis. Se cree, de acuerdo con la teoría del “doble hit”, que sobre una membrana peritoneal lesionada por su exposición crónica a las soluciones de DP, un segundo hit, en este caso relacionado con el trasplante renal desencadena el evento. Es posible que la salida de DP y la interrupción de los lavados peritoneales, con la consiguiente acumulación de factores profibróticos sean capaces de desencadenar su desarrollo (87). Otro factor que se ha sugerido es el uso concomitante de inhibidores de la calcineurina, como el tacrolimus y la ciclosporina, ambos capaces de aumentar la expresión del TGF- β 1 y por lo tanto

de aumentar la fibrosis (94-95).

Los síntomas iniciales se caracterizan por la presencia de dolor abdominal, náuseas, vómitos, anorexia, y pueden progresar con el desarrollo de obstrucción intestinal completa o parcial, y estos trastornos pueden llevar a malnutrición, infecciones y muerte (84,96).

En la actualidad el diagnóstico se basa en los criterios propuestos en 2005 por la Sociedad Internacional de DP (ISPD), donde los elementos claves son: (a) la presencia de síntomas clínicos con grados variables de reacción inflamatoria sistémica, y (b) la presencia de hallazgos radiológicos compatibles (engrosamiento peritoneal, calcificación, obstrucción intestinal y encapsulamiento) [96].

El desarrollo de la PES ha sido dividido desde el punto de vista clínico y patogénico, en 4 etapas, según propuso Nakamoto y cols. (Tabla 2). La etapa pre-PES se caracteriza por la presencia de FUF y/o alteraciones en el transporte de solutos, luego la fase inflamatoria, la encapsulante y la fase obstructiva que se caracteriza por obstrucción intestinal y encapsulamiento (83).

**Tabla 2. Clasificación de la Peritonitis Esclerosante Encapsulante.
[Modificado Nakamoto (83)]**

Estadios	Hallazgos
Estadio 1: Asintomático (Periodo pre-PES)	FUF, desarrollo de alto transporte, hipoproteinemia, hemoperitoneo, ascitis y calcificaciones peritoneales.
Estadio 2: (Periodo inflamatorio)	Hemoperitoneo, fiebre, ascitis, pérdida de peso, hiporexia, diarrea, incremento de la proteína C reactiva.
Estadio 3: (Periodo progresivo)	Aparición de signos y síntomas de íleo (nauseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, masa abdominal, ascitis).
Estadio 4: (Periodo obstructivo)	Anorexia, obstrucción intestinal completa y masa abdominal.

Abreviaciones: FUF fallo de ultrafiltración.

Hasta el momento, no existe ningún marcador bioquímico, ni prueba radiológica que permita identificar a los pacientes con riesgo de desarrollar PES. Los cambios en la función peritoneal pueden ser sólo un reflejo de la larga duración del tratamiento con DP y no han demostrado ser útiles en el diagnóstico precoz, aunque se ha observado que los pacientes que desarrollan PES presentan FUF previo a la salida de DP (92), y que permanecer en ella tras el desarrollo del FUF adquirido aumenta el riesgo de desarrollar PES (97). El uso de pruebas de imagen como la tomografía axial computarizada (TAC) para la detección o el diagnóstico en pacientes asintomáticos tampoco está indicado (98).

Por otro lado, la investigación con la finalidad de identificar marcadores precoces de PES es un campo prometedor, aunque la mayor parte de los estudios se basan en modelos animales y la experiencia en humanos es limitada a estudios

pequeños retrospectivos. Muchos estudios se han basado en la búsqueda de posibles marcadores en el efluente peritoneal. Todas las citocinas y factores de crecimiento involucrados en el proceso de fibrosis peritoneal y neoangiogenesis pueden ser potenciales marcadores de PES. Ciertos mediadores, como el Cancer antigen 125 (CA-125) producido por las células mesoteliales y marcador de la integridad de la masa de células mesoteliales, y también otras citocinas como la interleuquina 1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8, TGF β 1 y factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), se han estudiado en el efluente peritoneal de pacientes con PES. Se han observado niveles muy bajos de CA-125 en el efluente peritoneal en los años previos al desarrollo de PES, así como niveles elevados de IL-6 (99), por lo que el grupo de Sampimon y cols, ha investigado la utilidad de la medición combinada de IL-6 y CA-125 en un grupo de pacientes con PES y uno control, mostrando una especificidad de 89%, pero una sensibilidad de 70%, por lo que estos hallazgos requiere ser validados en cohortes más largas (99).

Por otra parte, una vez realizado el diagnostico es obligatorio la transferencia del paciente a HD (91,100), aunque en ciertos casos el cuadro clínico podría empeorar, como lo sugiere la alta frecuencia de casos que se manifiestan tras la transferencia a hemodiálisis o tras el trasplante renal (96). Al interrumpirse la DP, debe retirarse el catéter peritoneal, ya que según los resultados de un estudio multicéntrico prospectivo, el mantener el catéter con la finalidad de realizar lavados peritoneales periódicos que permitan remover fibrina y mediadores inflamatorios no ha demostrado su eficacia (101).

El tratamiento de soporte nutricional es crucial en casos avanzados para prevenir la malnutrición, siempre asociada a otras estrategias terapéuticas (102-103). Los pacientes con PES generalmente presentan una pérdida de peso mayor al 10%, y este hallazgo se ha relacionado con peor supervivencia, en muchos casos el índice de masa corporal (IMC) puede permanecer dentro de límites normales y más del 50% experimentan pérdida de apetito y síntomas gastrointestinales (103).

Con respecto al tratamiento médico, no existen suficientes evidencias para avalar ninguna de las opciones de tratamiento actualmente disponibles. El tratamiento con esteroides ha demostrado ser beneficioso, especialmente en la fase temprana inflamatoria de la enfermedad (104-106). Otro fármaco potencialmente útil es el tamoxifeno, que actúa como un inhibidor selectivo de los receptores de estrógenos, con potencial efecto antifibrótico, y capaz de inhibir la producción de TGF- β 1 por los fibroblastos, por lo que ha sido empleado en síndromes como la fibrosis retroperitoneal idiopática (107-108). En múltiples casos y en series pequeñas, se ha empleado de forma aislada o junto a corticoides con resultados satisfactorios (109-111). En estudios *in vitro*, el tamoxifeno ha demostrado que es capaz de bloquear la TMM a través del bloqueo del TGF- β 1. Más recientemente en un estudio retrospectivo realizado en Holanda, se observó una disminución de la mortalidad en los pacientes diagnosticados de PES tratados con tamoxifeno (38,112).

Finalmente cuando la PES alcanza una etapa avanzada, la intervención quirúrgica denominada enterólisis total es el procedimiento de elección, aunque se asocia con una mortalidad significativa y tiene una alta tasa de recurrencia (113-116). Es un procedimiento simple en el que se liberan las adherencias y el tejido fibrótico, y que requiere la liberación de las membranas de fibrina del peritoneo visceral que rodea a las asas de intestino delgado (111-114). La intervención puede revertir la obstrucción intestinal pero no suele mejorar el proceso de deterioro del peritoneo, que en algunos casos puede progresar, por lo que la capsula fibrótica puede volver a formarse y los síntomas pueden recurrir en algunos pacientes después de 6 a 12 meses, exacerbados como resultado de la lesión inducida por la cirugía que puede dar lugar al desarrollo de nuevas adherencias intestinales (114-115).

1.4.- Visión de conjunto

Durante 30 años, en el Hospital Universitario la Paz, se ha desarrollado un programa de DP, donde todos los pacientes incluidos han sido evaluados de una manera uniforme, registrándose prospectivamente toda la información clínica relevante, las pautas de diálisis, los episodios de peritonitis, contabilizando los días de inflamación local, los descansos peritoneales y la morbi-mortalidad del paciente. Además se han realizado estudios cinéticos peritoneales periódicos, al menos una vez por año como forma prospectiva de estudiar la función peritoneal.

El conjunto de la experiencia de estos 30 años, nos permitió inicialmente analizar la supervivencia global de la técnica y del paciente en DP (**Capítulo 1**), y la evolución de las mismas a lo largo de estas tres décadas, con especial énfasis en las principales complicaciones de tipo funcional y clínicas y también en la introducción de mejoras (como el uso de soluciones biocompatibles) y su repercusión en la supervivencia de la técnica y del paciente. Estas soluciones biocompatibles, se han empleado desde el año 2004, por lo que hemos evaluado la evolución de la función peritoneal en los pacientes tratados con estas soluciones y además hemos intentado responder a la pregunta de si existen diferencias en la evolución de la función peritoneal entre los pacientes tratados con soluciones convencionales y las biocompatibles (**Capítulo 2**).

Posteriormente hemos hecho énfasis en las complicaciones más frecuentes de la diálisis peritoneal a largo plazo, como lo son el FUF y AT, que afectan la supervivencia del paciente y de la técnica, por lo que hemos analizado nuestra

experiencia en el tratamiento de estas dos situaciones, utilizando el descanso peritoneal en los pacientes con FUF, con la finalidad de consolidar su aplicabilidad y utilidad en estas situaciones **(Capítulo 3)**. Y continuando con la línea de las complicaciones de la DP a largo plazo, hemos llegado a la PES, una condición clínica grave, que afecta no solo la supervivencia de la técnica sino del paciente, y que nos llevo durante la segunda década de experiencia en nuestro centro a desarrollar una estrategia destinada a la identificación precoz de aquellos pacientes que reúnen determinados criterios considerados de riesgo para su desarrollo (propensos a PES), con la finalidad de aplicar medidas preventivas, entre las que figuran el uso profiláctico del tamoxifeno. Por lo tanto en este ultimo capítulo, hemos revisado nuestra experiencia con los casos de PES y propensos a PES, con la finalidad de intentar evaluar la efectividad de la estrategia terapéutica implementada, en términos de disminuir la incidencia y la gravedad de la PES **(Capítulo 4)**.

2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1-HIPÓTESIS

La diálisis peritoneal permite la supervivencia de los pacientes con ERC avanzada a largo plazo. Esta puede verse afectada por la supervivencia de la membrana peritoneal (MP), que se modifica con el tratamiento y componentes de este que pueden actuar en sentido positivo o negativo. La biocompatibilidad de las soluciones es el primer escalón en protección, pero otros agentes también pueden causar daño. Por lo tanto establecer medidas y estrategias que minimicen el daño, asegurará la estabilidad de la MP y evitara además la aparición de complicaciones que pueden comprometer directamente la supervivencia del paciente.

2.2.-OBJETIVOS GENERALES DE LA TESIS

El objetivo fundamental de esta tesis es definir, mediante estudios prospectivos y retrospectivos a largo plazo, la experiencia en DP durante 30 años en el Hospital Universitario La Paz, evaluando las intervenciones clínicas dirigidas al tratamiento de las posibles complicaciones y los cambios en el uso de soluciones mas biocompatibles y su repercusión sobre la función del peritoneo y la supervivencia de la técnica y del paciente. Los principales objetivos se definen a continuación:

1.- Estudiar la supervivencia global del paciente y de la técnica en el programa de DP del Hospital Universitario La Paz y comprobar su concordancia con la literatura.

1.1.- Analizar y comparar la supervivencia del paciente y de la técnica en cada década transcurrida y evaluar la presencia de diferencias entre las mismas que reflejen la influencia del aprendizaje y de la capacidad de innovación en la técnica.

1.2.- Determinar los principales factores que condicionan la supervivencia del paciente y de la técnica en DP.

2.- Evaluar la evolución del transporte peritoneal de agua y solutos en los pacientes tratados con soluciones biocompatibles incluidos en el programa de DP del Hospital Universitario La Paz.

2.1.- Evaluar la influencia de la función peritoneal basal, la peritonitis, la exposición a glucosa, el uso de icodextrina y aminoácidos, sobre la evolución de la función peritoneal en pacientes tratados con soluciones biocompatibles.

2.2.- Comparar la evolución de la función peritoneal en los pacientes tratados con soluciones biocompatibles contrastándolo con un grupo histórico de pacientes tratados con soluciones convencionales, previamente reportado.

3.- Analizar los cambios en la función peritoneal tras el descanso en los pacientes con FUF incluidos en el programa de DP del Hospital Universitario La Paz.

3.1.- Evaluar la influencia de la precocidad de la instauración del descanso peritoneal sobre sus efectos en la función peritoneal en pacientes con FUF.

3.2.- Analizar los efectos sobre la función peritoneal de los descansos sucesivos en pacientes con FUF.

3.3.- Determinar los principales factores que determinan la respuesta al descanso peritoneal en pacientes con FUF.

4.- Analizar la incidencia de PES y de pacientes propensos a PES en el programa de DP del Hospital Universitario La Paz durante 30 años.

4.1.- Analizar y comparar la incidencia de PES y de pacientes propensos a PES a lo largo de las tres décadas.

4.2.- Evaluar y comparar las características clínicas, radiológicas y de laboratorio de los casos de PES y propensos a PES.

4.3.- Evaluar los efectos del tratamiento profiláctico con tamoxifeno en los pacientes propensos a PES.

3.- MÉTODOS Y PACIENTES GENERALES

3.1.- Sujetos del estudio:

Se incluyeron en este estudio todos los pacientes del programa de diálisis peritoneal del Hospital Universitario La Paz, que lograron ser entrenados e iniciaron DP, con un periodo variable de tiempo para cada estudio, que va desde enero de 1980 hasta mayo de 2013. La totalidad de los pacientes incluidos, en función a los criterios de inclusión y exclusión se describe en cada uno de los capítulos.

El periodo de observación en esta tesis es de aproximadamente 33 años, durante este periodo han sido múltiples los cambios en el manejo de los pacientes incluidos en el programa de DP, gracias a la introducción de mejoras o cambios en la política dentro de la unidad, como el inicio de la realización de descansos peritoneales en pacientes con FUF que se inicio en 1988 o la introducción del tratamiento con tamoxifeno tanto para los casos de PES como en el tratamiento profiláctico de los pacientes propensos a PES en 1997. Otros cambios durante este periodo incluyen la introducción del uso de la icodextrina a partir de 1998, así como el incremento progresivo en el uso de la DPA, los cuales han permitido un mejor control del balance hídrico y la ultrafiltración, sobretodo en pacientes altos transportadores, y mas recientemente en el 2004, se introducen las soluciones biocompatibles. A pesar de todos estos cambios que ha experimentado la DP en las ultimas décadas, se ha mantenido dentro de nuestra unidad una gran estabilidad con respecto al personal médico y de enfermería responsable de la

misma, así como en la metodología utilizada para el seguimiento clínico y para la realización de la cinética peritoneal y para el cálculo del transporte de solutos y de la UF, empleando una metodología que ha sido estable en el tiempo con mínimas variaciones.

3.2.- Métodos:

La metodología específica empleada en cada capítulo de esta tesis se describe de forma detallada más adelante, conviene, no obstante, en este apartado describir la metodología de evaluación de ciertos parámetros clínicos en DP así como de la realización de las cinéticas, el cálculo de los MTCs de pequeños solutos y de la UF, ya que es la base de estos estudios y similar en todos los trabajos.

I.Historia en DP:

Al evaluar el tratamiento con DP, se registraron la presencia de historia previa de peritonitis, como número de episodios y número de días acumulados de inflamación peritoneal. Los días acumulados de inflamación peritoneal se definen como el número de días con evidencia de inflamación activa en el análisis del efluente peritoneal (recuento de leucocitos > 100/μl) que se mide habitualmente cada dos días durante el episodio de peritonitis hasta su resolución o la retirada del catéter (117).

Además se cuantificó la exposición de cada individuo a soluciones glucosadas de DP, calculando el porcentaje de bolsas utilizadas al 2,27% y 3,86%

de glucosa. Se definió como sobreexposición a glucosa un uso mayor al 75% de soluciones de glucosa al 2,27% o superior al 25% de soluciones al 3,86%.

II. Evaluación del transporte peritoneal:

Se evaluó mediante la prueba de equilibrio peritoneal (PET) que se realiza regularmente en nuestra unidad. Los estudios cinéticos se realizan siempre en condiciones de absoluta normalidad clínica y bioquímica (sin leucocitos ni sangre en el líquido). El PET consistió en un intercambio de 4 horas recogiendo seis muestras del efluente peritoneal (en los minutos 0, 30, 60, 120, 180 y 240) y una de sangre. Durante el estudio los pacientes permanecían en ayunas y no se les administraba medicación con excepción de bajas dosis de insulina subcutánea, si era necesario.

a. Evaluación de la capacidad difusiva: Modelo matemático para el cálculo del coeficiente de transferencia de masas.

La cinética de los solutos puede describirse mediante un modelo, donde existe un pool con un volumen constante para el paciente y un pool con un volumen variable en el dializado como sigue (117):

$$\text{Transferencia de masa} = d(\text{VD CD})/dt = \text{MTC} (\text{CB-CD}) + \text{TrQu CS} \quad (1)$$

Siendo V= volumen de dializado o volumen de distribución para la sangre; C= concentración; D= dializado; B= sangre; t= tiempo; MTC= coeficiente de transferencia de masa; $\text{Tr} = \exp(-0,0609 \times \text{PM}^{1/3})$ = coeficiente de permeabilidad (1 para urea y creatinina) y Qu= tasa de ultrafiltración (dVD/dt).

El balance de masa total es:

$$VD \frac{dCD}{dt} + VB \frac{dCB}{dt} = Gt - KrCBt + CB_0VB + CD_0VD_0 \quad (2)$$

Siendo G = tasa de generación; Kr = función renal residual; 0 = valores iniciales y VB = 4/7 del peso corporal.

La resolución de la ecuación 2 para VB suponiendo una variación constante y pequeña en el CB con sustitución en la ecuación 1 da:

$$dCD/dt = 1/VD[\alpha_1\alpha_2 + \alpha_1Gt - [MTC + Qu + \alpha_1VD]CD] \quad (3)$$

$$\alpha_1 = MTC + QuTr/VB + Krt \quad (4)$$

$$\alpha_2 = CB_0Vb + CD_0VD_0 \quad (5)$$

Como VD y Qu están en función del tiempo, un método de solución es la aproximación del diferencial mediante técnicas numéricas de diferencia finita. Esto conduce a:

$$CD_{(n+1)} = \Delta t/VD_n [\alpha_1\alpha_2 + \alpha_1G\Delta t - (MTC + Qu + \alpha_1VD_n)CD_n] + CD_n \quad (6)$$

siendo $CD_1 = CD_0$ (condición inicial) y Δt = incremento del tiempo.

La ecuación 6 está ajustada a un perfil de concentración en el sentido de mínimos cuadrados, donde el error lo da la S:

$$S = \sum_{i=1}^n (CD_i^1 - CD_i^2)^2 \text{ (valor } i^\circ \text{ calculado - valor del dato } i^\circ \text{)}.$$

$$i=1$$

El mejor ajuste para los datos se obtiene para

$$dS/dX = 0$$

Donde S es MTC en este caso.

La integración de las ecuaciones diferenciales y la determinación del MTC se realizaron mediante el método de la minimización del error cuadrático del cuarto orden de Runge y Kutta, con adaptación del intervalo de integración (subrutina DEF de la biblioteca PL-MAT de IBM). La minimización se realizó mediante el método de Powell (subrutina FMND de la misma biblioteca). El intervalo de integración fue de 1 minuto. El número de iteraciones para alcanzar el mínimo fue de cuatro.

b. Evaluación de la función convectiva. Cálculo de la ultrafiltración:

La capacidad de ultrafiltración peritoneal fue medida en mililitros (ml) y se calculó usando una medida estandarizada mediante la realización de una cinética con 2 litros de glucosa hiperosmoslar (3.86-4.25%) durante 4 horas, de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Internacional de DP (63) y se calculo como la diferencia entre el volumen drenado y el volumen infundido, tras pesar las bolsas.

También se valoro el transporte difusivo mediante el porcentaje de descenso en la concentración de sodio con respecto al basal o cribado de sodio (Na^+), a los 60 min, mediante la siguiente formula (17):

$$\text{DifNa60 min} = \frac{[\text{sodio en dializado basal} - \text{sodio en dializado a los 60 min}] * 100}{[\text{sodio en dializado basal}]}.$$

3.3.- Métodos estadísticos generales:

En todos los capítulos, los datos se han expresado usando medidas de tendencia central y dispersión, como medias \pm desviación estándar para variables cuantitativas con distribución normal, y mediana + rango intercuartilico para datos no paramétricos. Las variables categóricas se describen como proporciones y porcentajes. Para la estadística inferencial, la comparación de datos cualitativos como los porcentajes, se realizó mediante el empleo del test de χ^2 (chi-cuadrado) y en el caso variables cuantitativas (medias y medianas) mediante la prueba de la t de Student para datos no apareados o el test de Mann-Whitney, respectivamente. Todos los datos fueron procesados mediante el programa SPSS software (versión 15.0.1 Chicago, IL, EE.UU.). Un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

En cada capítulo, se describen los métodos estadísticos adicionales y específicos empleados en cada estudio.

3.4.- Aspectos éticos:

Desde la introducción de la vigente normativa, de acuerdo con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre los principios éticos en investigaciones médicas en seres humanos y la normativa local del comité de ética del Hospital Universitario La Paz, se solicitó consentimiento informado a cada paciente al momento de la entrada en el programa de DP, donde el paciente autoriza la utilización de sus datos con fines de investigación.

4.- CAPÍTULO 1: ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LA SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE Y DE LA TÉCNICA EN DIALISIS PERITONEAL Y EVOLUCIÓN POR DÉCADAS.

4.1.- METODOS Y PACIENTES:

4.1.1.- Sujetos del estudio:

Se incluyeron en este estudio todos los pacientes incluidos en el programa de DP del Hospital Universitario La Paz, entre enero de 1980 hasta diciembre de 2010. Un total de 667 pacientes fueron evaluados, siendo excluidos aquellos pacientes con edad inferior a 18 años. La cohorte se ha dividido en tres períodos, correspondientes a cada década sucesiva (1980-90, 1991-2000 y 2001-10) y se han realizado estudios comparativos entre los tres grupos en cuanto a comorbilidad inicial, supervivencia del paciente y supervivencia de la técnica.

4.1.2.- Diseño del Estudio:

Es un estudio observacional, longitudinal y de cohortes retrospectivo que se efectuó completando un registro por paciente que incluyó los datos basales (al inicio de DP) y los datos de seguimiento, que fueron recolectados a partir de los registros médicos.

Entre los datos basales se incluyeron:

- Los datos de filiación y administrativos como el nombre, número de historia, fecha de entrada en el programa y fecha de nacimiento.

- Datos clínicos: como la edad al inicio de DP, el sexo, la causa de ERC, la presencia o no de DM, la comorbilidad medida según el índice de Charlson, la procedencia al inicio de la técnica (trasplante, hemodiálisis, consulta de ERC o fracaso renal agudo) y la etapa de DP (en caso de pacientes que tuvieron más de un periodo en DP tras un trasplante renal fallido o recuperación de función renal).

La comorbilidad fue medida según el índice de Charlson, que es un instrumento pronóstico de comorbilidades ideado para estimar el riesgo de mortalidad a corto plazo de pacientes incluidos en estudios de investigación y que ha demostrado en estudios realizados con pacientes en DP, ser un buen predictor de mortalidad (118). El índice de Charlson toma en cuenta 19 condiciones médicas catalogadas en cuatro grupos y la edad del paciente; a cada condición y al rango de edades se le asigna una puntuación de acuerdo con el peso asignado. La puntuación total es la sumatoria de todas las entidades clínicas presentadas por el paciente evaluado que da como resultado el riesgo relativo de mortalidad (Tabla 3) [119].

El periodo de seguimiento de este estudio, abarcó desde la entrada en el programa de DP hasta el momento en que ocurrió alguno de los siguientes eventos: muerte del paciente, continuación en DP o abandono definitivo del programa de DP ya sea por trasplante o transferencia a HD, siendo estos datos evaluados en la fecha en que el investigador realiza la revisión (fecha de censura: 1 de julio de 2012). También se registro la causa de fallecimiento si se había producido, clasificándolo como: etiología cardíaca, vascular periférica, infecciosa,

neoplasia, suspensión de diálisis, enfermedades respiratorias, enfermedades digestivas, endocrino-metabólicas, desconocidas y otras no clasificadas.

Tabla 3: Índice de comorbilidad de Charlson y sistema de puntuación (119).

Comorbilidad presente	Puntos
Infarto del miocardio	1
Insuficiencia cardiaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica	1
Enfermedad vascular cerebral (excepto hemiplejía)	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Enfermedad ulcerosa	1
Enfermedad hepática leve	1
Diabetes (sin complicaciones)	1
Diabetes con daño a órgano blanco	2
Hemiplejía	2
Enfermedad renal moderada o severa	2
Tumor sólido secundario (no metastásico)	2
Leucemia	2
Linfoma, mieloma múltiple	3
Enfermedad hepática moderada o severa	3
Tumor sólido secundario metastásico	6
Sida	6

Extensión opcional Edad (años)	Puntos
50-59	1
60-69	2
70-79	3
80-89	4
90-99	5

Total de la puntuación combinada (comorbilidad + edad)	
Puntuación total + edad	Riesgo relativo estimado (IC 95 %)
0	1.00
1	1.45 (1.25 - 1.68)
2	2.10 (1.57 - 2.81)
3	3.04 (1.96 - 4.71)
4	4.40 (2.45 - 7.90)
5	6.38 (3.07 - 13.24)
6	9.23 (3.84 - 22.20)
7	13.37 (4.81 - 37.22)
≥ 8	19.37 (6.01 - 62.40)

Se realizó el análisis de la supervivencia con la finalidad de relacionar la supervivencia del paciente y de la técnica en función a la década de entrada al programa de DP. En el análisis de supervivencia del paciente se censuraron los pacientes que fueron perdidos para el seguimiento, los que recibieron un trasplante renal, los que recuperaron función renal o fueron transferidos a HD. En los casos en los que no ocurrió la muerte del paciente se anotó la duración total de la supervivencia es decir: fecha de censura – fecha de entrada en el programa de diálisis y en los casos de fallecimiento se registró: fecha de la muerte, tiempo de supervivencia (fecha de la muerte – fecha de entrada en el programa de diálisis) y

causa de la muerte.

Se definió el fallo de la técnica como la transferencia a HD por cualquier motivo. Las causas de transferencia a HD fueron registradas y clasificadas de la siguiente manera: fallo de ultrafiltración, problemas mecánicos, decisión del paciente, peritonitis, problemas relacionados con el catéter o infradiálisis. En el análisis de supervivencia de la técnica se censuraron los pacientes perdidos para el seguimiento, los que recuperaron función renal, fallecieron o recibieron un trasplante renal. En los casos en los que no ocurrió el fallo de la técnica se anotó la duración total de la supervivencia en la técnica es decir: fecha de censura – fecha de entrada en el programa de diálisis y en los casos en los casos en que falló la técnica (transferencia a HD) se registró: fecha de transferencia a HD y el correspondiente tiempo de supervivencia en la técnica (fecha de la transferencia a HD – fecha de entrada en el programa de diálisis) y causa del fallo de la técnica.

4.1.3.- Análisis Estadístico:

La metodología empleada para la expresión de datos y la estadística inferencial se describe en el apartado de métodos generales.

Para comparar la supervivencia del paciente y de la técnica se emplearon las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Se utilizó el método log-rank para comparar la supervivencia de los diferentes grupos de pacientes según las décadas.

Para los análisis multivariantes, se ha usado el modelo de riesgo proporcional de Cox.

4.2.- RESULTADOS

4.2.1.- Características de los pacientes en DP.

El perfil general de los pacientes incluidos en este estudio se ilustra en la tabla 4. El 54,4% era del sexo masculino, la edad media al inicio de DP fue de $51,47 \pm 15,89$ años y la media del seguimiento de $30,6 \pm 28$ meses (mediana de 23,1 meses).

Las causas de ERC fueron en 131 casos (19,6%) la nefritis tubulointersticial, seguido por 131 (19,6%) casos de nefropatía diabética, 114 (17,1%) de glomerulonefritis crónica, 73 casos (10,9%) de etiología no filiada, 66 (9,9%) de poliquistosis hepatorrenal autosómica dominante, 61 (9,1%) de nefropatía hipertensiva, 59 (8,8%) de enfermedades sistémicas, 15 (2,2%) de causas vasculares y 7 (1%) de nefropatías hereditarias.

Las causas de inicio de DP fueron en 498 (74,7%) pacientes progresión de ERC, 57 (8,5%) por pérdida de un injerto renal, 67 (10%) transferencia desde HD y en 45 (6,7%) tras un episodio de fracaso renal agudo (FRA) no recuperado.

4.2.2.- Comparación de los datos de seguimiento de los pacientes en DP según las décadas.

Los datos se muestran en la tabla 4. Se apreció un aumento progresivo en el número de pacientes incidentes en los tres periodos. No se observaron diferencias en la edad, sexo, índice de Charlson, tiempo de seguimiento y causa de ERC al comparar los tres periodos. En el ultimo periodo se apreció una mayor

incidencia de pacientes diabéticos ($p=0,03$), pacientes en DPA ($p= 0,000$) y pacientes provenientes de un trasplante renal previo ($p= 0000$).

Tabla 4. Características basales de los pacientes en diálisis peritoneal según las décadas.

	1980-1990	1991-2000	2001-2010	Total	Sig
Número de pacientes (%)	192 (28,8%)	203 (30,4%)	272 (40,8%)	667	NS
Edad media (años \pm DE)	49,71 \pm 15,21	52,59 \pm 15,38	51,88 \pm 16,67	51,47 \pm 15,89	NS
Mayores de 65 años (%)	33 (17,2%)	54 (26,6%)	66 (24,3%)	153 (22,9%)	NS
Sexo femenino (%)	107 (55,7%)	95 (46,8%)	102 (37,5%)	304 (45,6%)	NS
Diabetes Mellitus (%)	52 (27,1%)	54 (26,6%)	49 (18%)	155 (23,3%)	0,03
IC sin edad (\pm DE)	3,56 \pm 1,6	3,76 \pm 1,73	3,36 \pm 1,63	3,54 \pm 1,66	NS
IC con edad	5,23 \pm 2,24	5,64 \pm 2,59	5,18 \pm 2,49	5,34 \pm 2,46	NS
DPA (%)	0	22 (10,8%)	144 (52,9%)	166 (24,9%)	0,000

Abreviaciones: Sig: significancia estadística (valor de la p), DE: desviación estándar, IC: índice de charlson; DPA: diálisis peritoneal automatizada, NS: no significativo.

4.2.3.- Causas de salida de diálisis peritoneal.

Al final del estudio, 199 (29,8%) pacientes fallecieron, 232 (34,8%) recibieron un trasplante renal, 149 (22,3%) fueron transferidos a HD, 38 (5,7%) fueron trasladados a otro centro, 14 (2,1%) recuperaron función renal y 35 (5,2%) pacientes continuaban en DP.

Se observó un aumento significativo en la salida por trasplante renal a lo largo de las tres décadas ($p= 0,000$), con disminución de la tasa de mortalidad ($p= 0,0001$), sin diferencias en la transferencia a HD (Tabla 5). Los pacientes que recibieron un trasplante tenían significativamente menor edad ($43,09 \pm 13,21$ vs

55,94 ± 15,39 años; p 0,038), menor índice de Charlson (3,7±1,37 vs 6,21±2,47; p 0,000) y menor prevalencia de DM [29 (18,5%) vs 203 (39,64%); p 0,000].

Tabla 5. Causas de salida de la técnica por décadas.

	1980-1990	1991-2000	2001-2010	Total	Sig
Fallo de la técnica (%)	47 (24,5%)	44 (21,7%)	58 (21,3%)	149 (22,3%)	NS
Muerte (%)	80 (41,7%)	70 (34,5%)	49 (18%)	199 (29,8%)	0,000
Trasplante renal (%)	49 (25,5%)	72 (35,5%)	111 (40,8%)	232 (34,7%)	0,000
Seguimiento	40,84 ± 38,60	29,09 ± 24,13	24,50 ± 18,27	30,66 ± 28,03	NS

Abreviaciones: Sig: significancia estadística (valor de la p), NS: no significativo.

4.1.4.- Tipo de soluciones de diálisis peritoneal utilizadas.

Un total de 146 pacientes (21,59%) emplearon icodextrina y a partir de 2004 se introducen las soluciones biocompatibles, empleadas por 138 (21%) pacientes incluidos en este estudio. No se encontraron diferencias en la supervivencia de los pacientes tratados o no con icodextrina (p 0,54) y los tratados o no con soluciones biocompatibles (p= 0,80).

4.1.5.- Análisis de la supervivencia de los pacientes en diálisis peritoneal.

La causa principal de muerte fue la cardiovascular seguida de la infecciosa, sin diferencias significativas a lo largo de los 3 periodos. La mediana de supervivencia fue de 64,66 meses. La supervivencia global de los pacientes fue de 92, 73, 54, 36 y 19,6% a 1, 3, 5, 7 y 10 años. Se observó un descenso significativo

de la mortalidad entre la 2ª y 3ª décadas ($p=0,04$) (Figura 5). Los principales factores de riesgo que influyen sobre la supervivencia del paciente fueron la edad mayor a 65 años ($p= 0,000$), el sexo masculino ($p= 0,037$), el índice de Charlson >5 ($p= 0,000$), la DM ($p= 0,000$), en especial la DM tipo 2 ($p= 0,000$) y la DPCA ($p= 0,03$) [Tabla 6].

En el modelo multivariante de Cox, el índice de Charlson, la edad y la procedencia de HD se relacionaron con la supervivencia del paciente (Tabla 7).

Figura 5. Curvas de supervivencia del paciente en diálisis peritoneal según las décadas (1980-2010).

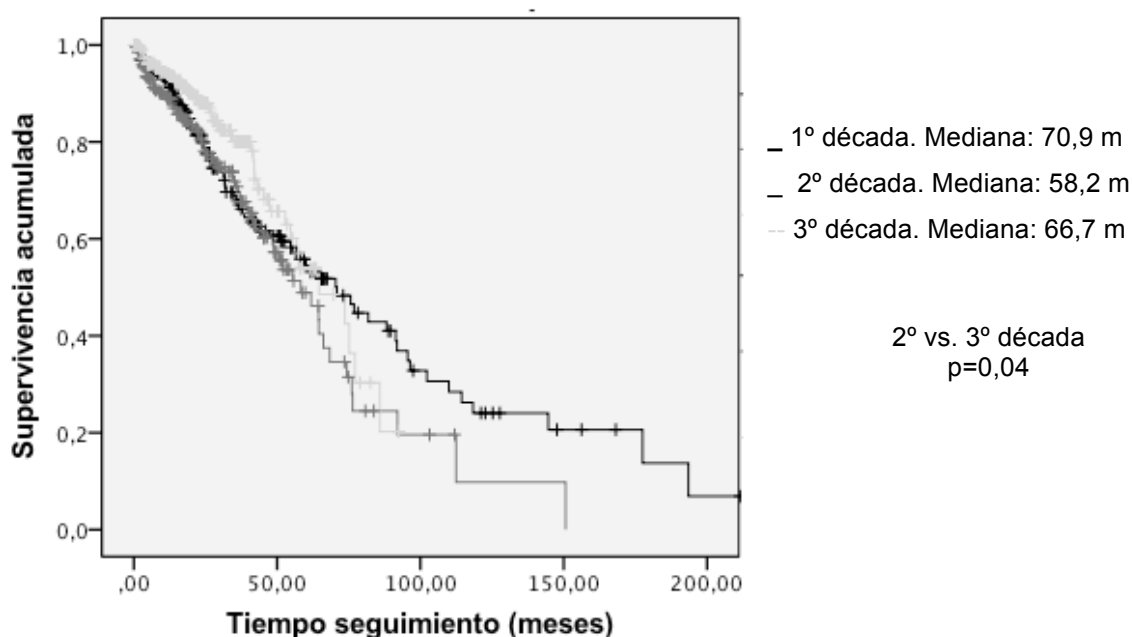


Tabla 6. Estudio univariante: Modelo de riesgo proporcional de Cox. Factores que afectan la supervivencia del paciente y de la técnica en DP.

Factor de riesgo	Supervivencia del paciente		Supervivencia de la técnica	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	P
Edad > 65 años	2,915 (2,181-3,895)	0,000	2,374 (1,897-2,972)	0,000
Sexo	1,358 (1,017-1,812)	0,037		
DM	1,962 (1,461-2,635)	0,000	1,530 (1,212-1,933)	0,000
Tipo de DM	2,669 (1,944-3,665)	0,000	2,017 (1,563-2,602)	0,000
I. Charlson	1,485 (1,384-1,595)	0,000	2,821 (2,258-3,524)	0,000
DPCA	1,913 (1,236-2,963)	0,03	1,370 (1,022-1,835)	0,034

Abreviaciones: HR: hazard ratio, p: significancia (valor de p < 0,05), IC: intervalo de confianza, DM: diabetes mellitus, I charlson: índice de Charlson, DPCA: diálisis peritoneal continua ambulatoria.

Tabla 7. Estudio multivariante: Modelo de riesgo proporcional de Cox. Factores que afectan la supervivencia del paciente y de la técnica en DP.

Factor	Supervivencia del paciente		Supervivencia de la técnica	
	HR (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	P
Edad	1,039 (1,027-1,051)	0,000	1,261 (1,187-1,339)	0,000
I. Charlson	1,460 (1,348-1,581)	0,000	1,026 (1,018-1,034)	0,000
Procedencia de HD	2,360 (1,626-3,426)	0,000		

Abreviaciones: HR: hazard ratio, p: significancia (valor de p < 0,05), IC: intervalo de confianza, DM: diabetes mellitus, I charlson: índice de Charlson, HD: hemodiálisis.

4.1.6.- Análisis de la supervivencia de la técnica.

La supervivencia de la técnica fue de 93,4; 78,5; 64,2; 47,1 y 39,6% a 1, 3, 5, 7 y 10 años. La mediana de supervivencia fue de 82 meses (Figura 6). Las causas de transferencia a HD fueron: fallo de membrana 38 (5,7%), peritonitis 33 (4,9%), problemas de pared 16 (2,4%), decisión del paciente 44 (6,6%),

infradiálisis 2 (0,3%) y disfunción del catéter 2 (0,3%). Los principales factores de riesgo para la supervivencia de la técnica fueron la edad >65 años ($p= 0,000$), índice de Charlson>5 ($p= 0,000$), la DM ($p= 0,000$), DM tipo 2 ($p= 0,000$), la modalidad de DPCA ($p= 0,034$), no se observaron diferencias a lo largo de las 3 décadas (Figura 7). En el modelo multivariante de Cox, el índice de Charlson, la edad, la DM, la DM tipo 2 y la DPA se relacionan de forma independiente con la supervivencia de la técnica (Tabla 7).

Figura 6. Curva de supervivencia de la técnica.

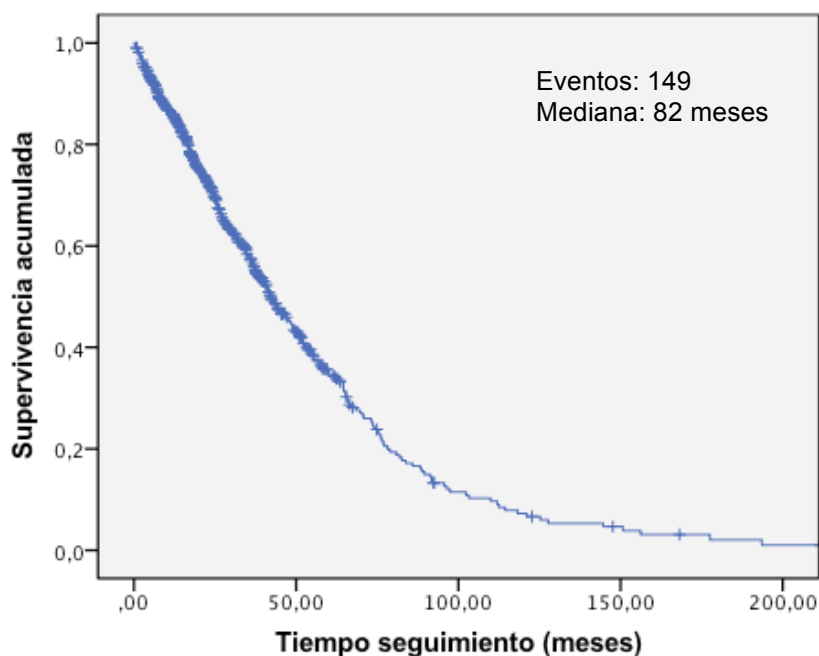
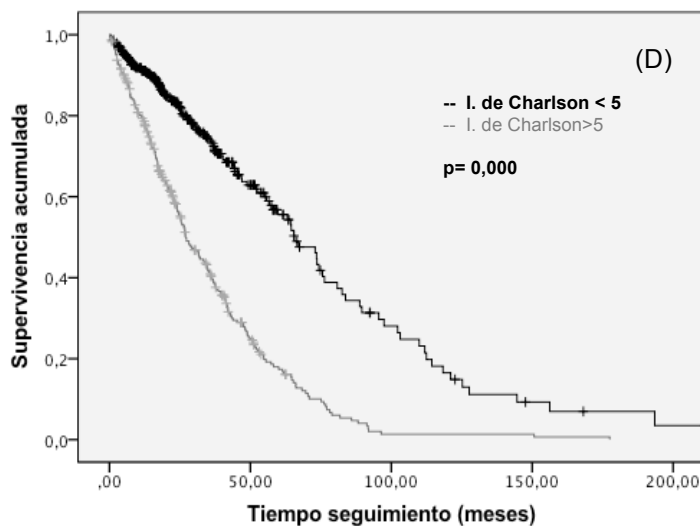
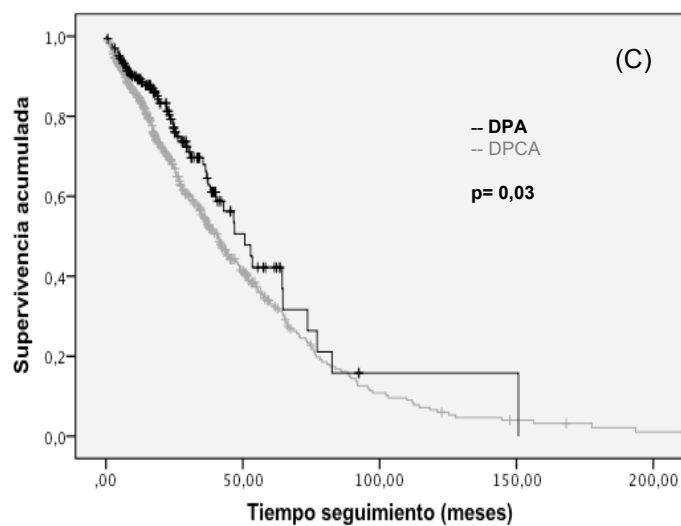
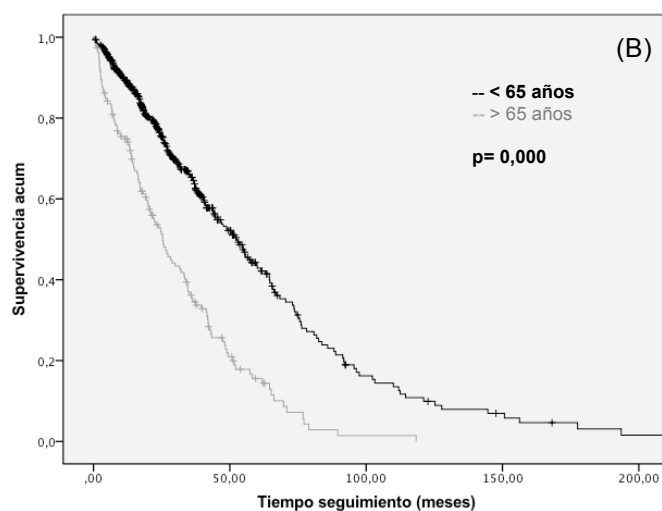
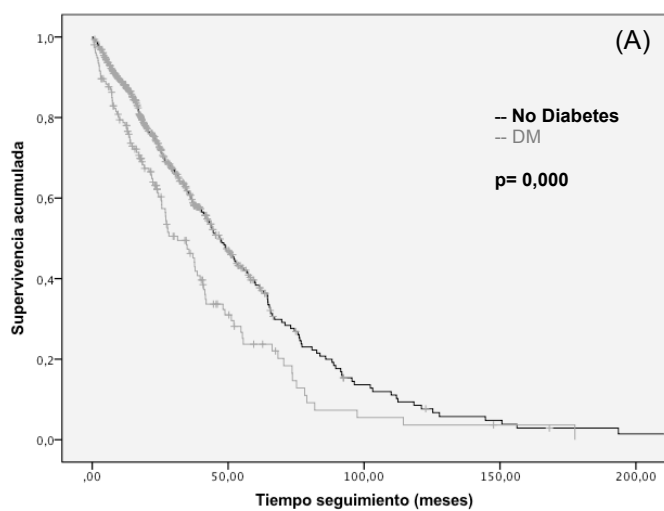


Figura 7. Factores de riesgo que influyen en la supervivencia del paciente. Análisis univariante según: Diabetes Mellitus (A), edad (B), modalidad de DP (C) y índice de Charlson (D).



4.3.- DISCUSION

En este capítulo hemos evaluado la supervivencia de la técnica y del paciente en nuestra unidad de DP tras 30 años de experiencia, comparando los resultados en las diferentes décadas, y este estudio es hasta ahora, en comparación con otras series publicadas en la literatura, la experiencia acumulada de mayor duración (30 años) en DP comunicada en España y en el mundo.

Hemos encontrado que la supervivencia global de nuestros paciente a los 5 años fue de 54%, similar a las tasas comunicadas en otros estudios (13-16) y con un descenso significativo de la mortalidad entre la 2ª y 3ª década. Esta mejoría en el pronóstico vital de los pacientes en DP también ha sido evidente en los datos del Registro de Enfermos Renales y también en los registros de población europea de la ERA-EDTA del 2009 (6), donde se ha apreciado el mismo fenómeno. Es posible que a lo largo del tiempo ciertos factores como la mejor selección de los pacientes, la experiencia propia del centro en la técnica (curva de aprendizaje colectivo), las dosis de diálisis más adecuadas, el uso de soluciones biocompatibles, la extensión del uso de la DPA y la continuidad del cuidado médico y de enfermería, han contribuido a la obtención de mejores resultados en nuestro centro.

Tras la introducción de las soluciones biocompatibles a partir del año 2004, un 21% de los pacientes han sido tratados exclusivamente con las mismas, pero al analizar la supervivencia de los pacientes y de la técnica, no encontramos diferencias entre los tratados o no con soluciones biocompatibles. Esto en

contraste con los hallazgos de otras publicaciones, en especial en España, donde Quirós-Ganga y cols (120) tras revisar la experiencia en DP en Andalucía tras 12 años, han apreciado mejorías en la supervivencia tras la introducción de las soluciones biocompatibles y de otros estudios de cohortes retrospectivos observacionales realizados en Corea que han comunicado que, en comparación con la administración de las soluciones convencionales, el uso de biocompatibles está asociado con una mejor supervivencia del paciente. Aunque los hallazgos de estos estudios están potencialmente limitados por múltiples factores de confusión (48). En nuestro estudio, dado el corto periodo de seguimiento de los pacientes tratados con soluciones biocompatibles (tan solo 6 años) y que el estudio no fue diseñado para evaluar los efectos de estas soluciones sobre la supervivencia del paciente o de la técnica, resulta imposible extraer conclusiones a este respecto.

En nuestro estudio, también hemos encontrado que la edad, la comorbilidad y la DM fueron los principales predictores independientes de la supervivencia del paciente, y esto en concordancia con otros estudios publicados en la literatura (16,121-122). También observamos una mayor supervivencia en DPA, similar a los resultados mostrados por Mujais y cols en Estados Unidos (16); lo cual es posible que se deba a variables no tomadas en cuenta dentro del estudio y que definen el perfil de los pacientes que inician en DPA, como por ejemplo el mayor cumplimiento terapéutico y posiblemente una mayor UF, lo que influye sobre la supervivencia. Existen otros factores no analizados en este estudio que han demostrado influir en la supervivencia del paciente, como la albúmina sérica, creatinina sérica, hipertensión arterial, función renal residual, tasa de peritonitis,

cociente creatinina dializado/plasma y Kt/v urea (13,15), aunque la mayoría de los estudios concuerdan en que la supervivencia del paciente en DP se ve mucho más influida por las condiciones al inicio de la técnica (edad, comorbilidad y DM) y que estos otros factores juegan un papel marginal tras realizar los ajustes estadísticos incluyendo múltiples variables (11).

Al evaluar la supervivencia de la técnica en nuestra unidad hemos encontrado que a los 5 años el 64,2% de los pacientes que inician DP permanecen en la misma. En general, las tasas comunicadas en otras series son variables, con tasas a los 5 años que van desde 20 hasta 68,2%, esta última descrita por Nakamoto y cols (123), en la población japonesa en el año 2006 y similar a la descrita en nuestra serie. Con respecto al fracaso de la técnica, las infecciones relacionadas con la DP, las complicaciones de los catéteres, el FUF o alteraciones en el transporte de solutos, y las barreras psicosociales siguen siendo las causas principales. Es importante destacar que los factores psicosociales que incluyen, sobre todo en la decisión voluntaria de retirada de la técnica, generalmente por incapacidad para el autocuidado, son en nuestra serie la principal causa de fracaso y que constituyen un factor sobre el cual los adelantos tecnológicos y la mejoría de las prácticas en diálisis tienen menor influencia. La DP requiere que los pacientes sean capaces de autogestionar efectivamente su tratamiento de forma diaria, además deben ser capaces de tomar decisiones en muchas ocasiones sobre el tipo de soluciones a utilizar en función al estado de hidratación, así como supervisar de forma crónica y prevenir o minimizar las complicaciones (124). Todo este proceso incorpora aspectos psicológicos,

sociales y de comportamiento, por lo tanto, los pacientes requieren de apoyo y educación para prevenir el agotamiento. La adherencia al tratamiento prescrito y a los regímenes de cuidado personal es vital para mantener la viabilidad técnica. En este sentido, solamente la presencia de un ambiente de apoyo y la comunicación eficaz entre el paciente, familiares, el personal de enfermería y los nefrólogos es capaz de proteger a los pacientes y prolongar la supervivencia de la técnica.

En resumen, nuestros datos muestran que tras 30 años de experiencia, hemos apreciado un aumento en la incidencia de pacientes, un mayor uso de la DPA como modalidad de inicio en DP y una mejoría de la supervivencia de los pacientes, lo cual es reflejo de la madurez de la técnica.

5.- CAPÍTULO 2: ESTUDIO PROSPECTIVO DE LA EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN PERITONEAL EN PACIENTES TRATADOS CON SOLUCIONES BIOCOMPATIBLES Y ANÁLISIS COMPARATIVO CON LOS PACIENTES TRATADOS CON SOLUCIONES CONVENCIONALES

5.1.- METODOS Y PACIENTES

5.1.1.- Sujetos del estudio:

En este estudio, inicialmente se incluyeron todos los pacientes que iniciaron DP en el Hospital La Universitario La Paz, desde el año 2004 hasta mayo de 2013 y que cumplieron los siguientes criterios de inclusión (n= 140):

- Edad mayor a 18 años.
- Tratamiento exclusivo desde el inicio en DP con soluciones biocompatibles.
- Tener documentados al menos un estudio cinético peritoneal basal.

Se excluyeron los pacientes que hubieran recibido tratamiento con soluciones convencionales, aquellos con historia previa de DP o de peritonitis antes de la cinética basal.

Para evaluar la evolución de la función peritoneal, se seleccionaron aquellos pacientes que tenían documentados al menos dos estudios cinéticos peritoneales; basal y a los 12 meses del inicio de diálisis (n= 74).

Las soluciones de DP biocompatibles empleadas en nuestro estudio comprenden: soluciones glucosadas de pH neutro y baja concentración de PDGs: Physioneal, (Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL, USA), Gambrosol Trio

(Gambro Lundia AB, Lund, Sweden), Bicavera y Balance (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany).

Con la finalidad de comparar la evolución de la función peritoneal en el tiempo y de establecer diferencias entre el uso de soluciones biocompatibles y convencionales, se emplearon los datos de un grupo histórico de pacientes provenientes de nuestra unidad tratados exclusivamente con soluciones convencionales. Este grupo de pacientes fue evaluado previamente por nuestro grupo, usando la misma metodología que se describirá a continuación en esta tesis y los resultados del análisis han sido publicados recientemente (125). Las soluciones convencionales usadas en nuestra unidad fueron: Stay-Safe (Fresenius Medical Care) y Dianeal (Baxter Healthcare Corporation).

Estos pacientes iniciaron DP en nuestra unidad entre 1980 y 2002 y los criterios de selección incluyeron: edad mayor a 18 años, tratamiento exclusivo desde el inicio en DP con soluciones convencionales y tener documentados al menos dos estudios cinéticos peritoneales; basal y a los 12 meses del inicio de diálisis (n= 275).

5.1.2.- Diseño del Estudio

Es un estudio observacional, longitudinal y de cohortes prospectivo, donde se registraron datos basales de cada paciente (a la entrada en el programa de diálisis) y datos de seguimiento de forma anual, al cumplir 12, 24 y 36 meses en diálisis. Estos datos se obtuvieron a partir de los registros médicos.

Entre los datos basales se incluyeron:

- Datos de filiación y administrativos como el nombre, número de historia, fecha de entrada en el programa y fecha de nacimiento.
- Datos clínicos, como la edad al inicio de DP, el sexo, la causa de ERC, modalidad de DP (DPA o DPCA), la presencia o no de DM.
- Datos de laboratorio: función renal residual (FRR) y proteína C reactiva (PCR).
- Datos de función peritoneal: provenientes de la primera cinética disponible del paciente (D/P-Cr, MTC-Cr, MTC-U, UF/4h, cribado de Na⁺).

El periodo de seguimiento abarcó desde la entrada en el programa de DP hasta el momento en que ocurrió alguno de los siguientes eventos: muerte del paciente, continuación en DP o el abandono definitivo del programa ya sea por trasplante o transferencia a HD, siendo estos datos evaluados en la fecha en que el investigador realiza la revisión (fecha de censura: 31 de mayo de 2013).

Durante el seguimiento se recolectaron los siguientes datos:

- Historia en DP: se registraron las peritonitis previas (si/no), número de episodios, número de días de inflamación peritoneal, cambio de modalidad (DPA o DPCA), uso de soluciones glucosadas, uso de soluciones no glucosadas, como: Nutrineal al 1,1% (Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL, USA) e icodextrina al 7,5% (Extraneal [Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL, USA]); estos datos se registraron por cada año transcurrido tras el inicio de DP (0, 12, 24 y 36 meses).

- Datos de función peritoneal: a partir de la cinética peritoneal realizada de forma anual tras el inicio de DP se recolectaron los datos del D/P-Cr, MTC-Cr, MTC-U, UF/4h y cribado de Na⁺.

5.1.3.- Métodos:

I. Parámetros de laboratorio

La FRR (tasa de filtración glomerular; ml/minuto) se calculó como la media del aclaramiento renal de la urea y creatinina a partir de la recolección de orina de 24 horas (126). La PCR fue medida a partir de una muestra de suero mediante el método inmunofelométrico y solo valores superiores a 2,9mg/L fueron reportados. Ambas determinaciones se obtuvieron al inicio y tras cada año en DP.

II. Evaluación del transporte peritoneal

Se evaluó mediante la cinética peritoneal o PET (la metodología empleada está ampliamente detallada en el apartado de métodos generales). Los datos de función peritoneales (MTC-U, MTC-Cr, D/P-Cr, UF/4h, Cribado de Na⁺) se recogieron a partir de los PET realizados a los 0, 12, 24, 36 meses, dependiendo del periodo de seguimiento individual de cada paciente. Además se empleó la relación MTC Urea/Creatinina (MTC-U/Cr) como un índice de la proporcionalidad entre el transporte de dos moléculas con diferentes pesos moleculares (117).

Los pacientes se dividieron utilizando la distribución por cuartiles del MTC-Cr basal para crear 4 grupos: bajos transportadores, bajo-promedio, alto-promedio y alto, con la finalidad de comparar la evolución en el tiempo de los parámetros de función peritoneal en función del MTC-Cr basal.

5.1.4.- Análisis Estadístico:

La metodología empleada para la expresión de datos y la estadística inferencial se describe en el apartado de métodos generales. La prueba de Kolmogorov-Smirnov se utilizó para comprobar si los diferentes parámetros de función peritoneal se distribuyen de forma normal, y se representó mediante histogramas. Las correlaciones fueron estimadas mediante el coeficiente de correlación de Pearson y de Spearman para variables paramétricas y no paramétricas, respectivamente.

Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante el ajuste de regresión lineal para medidas repetidas en cada grupo y mediante la comparación de las pendientes de las rectas de regresión correspondientes.

Se empleó un análisis de modelos mixtos para estudiar los resultados de las variables de los parámetros de función peritoneal en función al tiempo y tipo de soluciones empleadas. Además se realizó el test *post-hoc* de Bonferroni. Los resultados deben interpretarse de la siguiente manera:

- "grupo significativo" significa que hay diferencias en función al tipo de solución de DP empleada por cada grupo, pero que la variación en el tiempo no es significativamente diferente (se mantiene el paralelismo).
- "tiempo significativo" significa que el tiempo afecta a ambos grupos de manera similar.
- "modelo significativo" significa que la interacción grupo-tiempo es $p < 0,05$.

5.2.- RESULTADOS

5.2.1.- Características clínicas del grupo de pacientes tratados con soluciones biocompatibles.

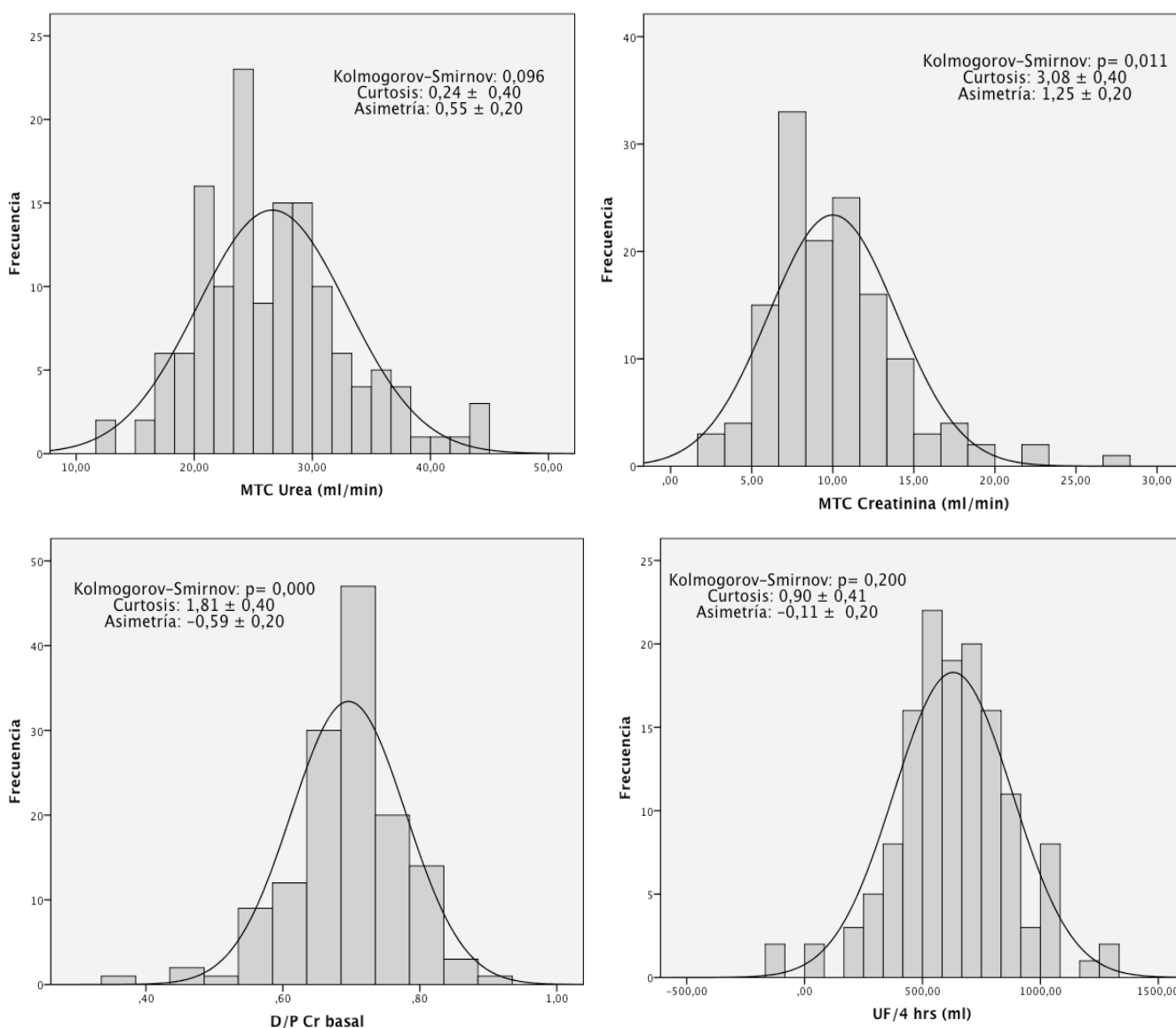
Para el estudio basal se evaluaron un total de 140 pacientes. La mediana de la edad fue de 52,22 años (38,09-62,43), el 65% de los pacientes eran hombres, el 27,1% eran diabéticos y las principales causas de la IRC fueron la nefropatía diabética (20%), la glomerulonefritis crónica (16,4%) y la nefritis intersticial (15%).

5.2.2.- Análisis de los parámetros de función peritoneal basales del grupo de pacientes tratados con soluciones biocompatibles.

Al analizar la distribución de los parámetros de función peritoneal basales, encontramos que el MTC-U y la UF/4hrs presentaron una distribución normal, a diferencia del MTC-Cr y el D/P-Cr cuya distribución no fue normal (Figura 8). El coeficiente Kolmogorov-Smirnov Z, la asimetría, y los coeficientes de curtosis se muestran en la figura.

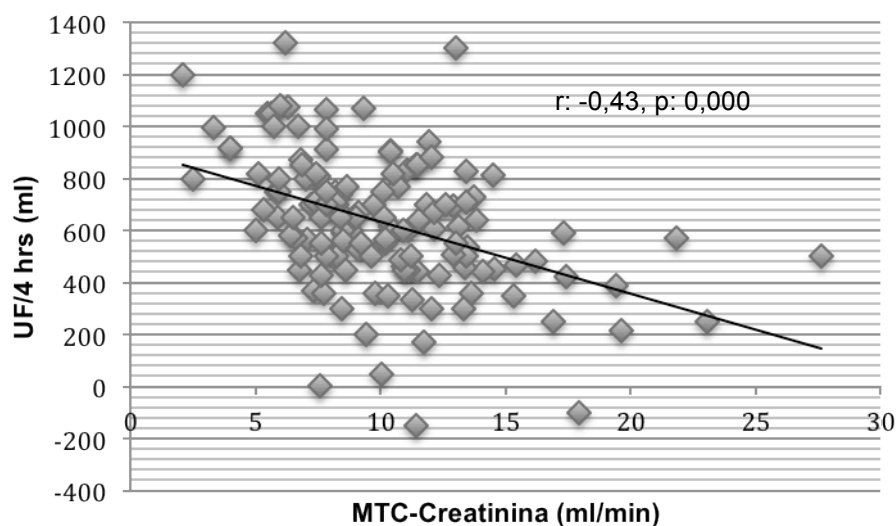
Los valores medios de los parámetros de transporte peritoneal basales en nuestra cohorte de pacientes fueron: MTC-U de $26,61 \pm 6,34$ ml/min, MTC-Cr de $10,00 \pm 3,95$ ml/min, relación MTC U/Cr de $2,97 \pm 1,15$, UF/4hrs de $629,63 \pm 250,79$ ml, cribado de Na^+ de $3,1 \pm 4,03$ y para el D/P-Cr $0,69 \pm 0,08$ (Tabla 8).

Figura 8: Distribución de los diferentes valores de los parámetros de función peritoneal basales. El MTC-U y la UF/4hrs presentaron una distribución normal. Se muestran los valores de los coeficiente Kolmogorv-smirnov, curtosis y asimetría para cada variable.



Se encontró una correlación lineal inversa significativa entre la capacidad de UF/4hrs y el MTC-Cr ($r = -0,43$, $p < 0,000$) [Figura 9]. La capacidad de UF se dividió en 4 cuartiles, correspondientes a $<483,7$ ml ($322,1 \pm 163,1$ ml, $n = 34$), $483,7-629,6$ ml ($551,8 \pm 42,9$ ml, $n = 35$); $629,6-777,5$ ml ($699,6 \pm 38,6$ ml, $n = 35$), y $>777,5$ ml ($945,14 \pm 139,6$ ml, $n = 34$). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores del MTC-Cr para cada cuartil de UF (ANOVA) [$p:0.000$]. Sin embargo, hay que señalar que estas diferencias no fueron significativa cuando se comparo el 1^{er} y 2^{do}, y el 3^{er} y 4^{to} cuartiles entre sí, respectivamente.

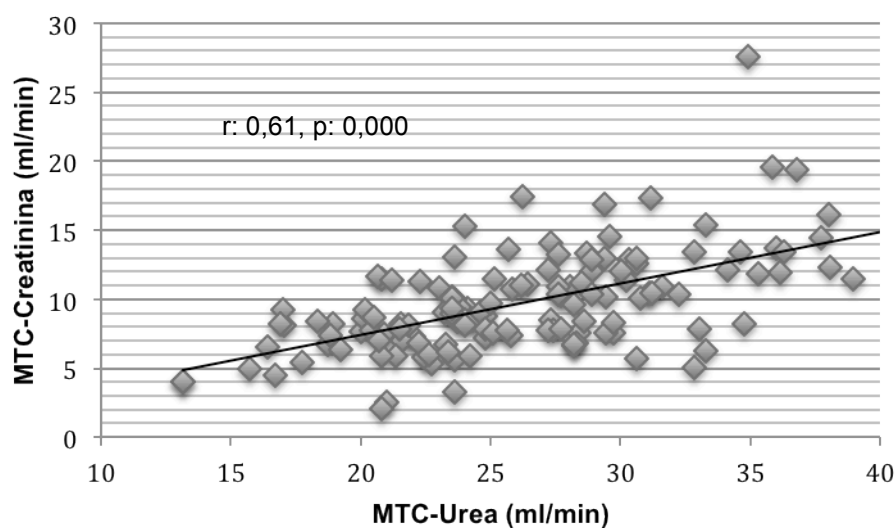
Figura 9: Análisis de regresión lineal entre el MTC-Cr y la UF/4hrs. El coeficiente de correlación (r) fue de $-0,43$.



El MTC-Cr basal presenta una correlación positiva con el MTC-U ($r= 0,60$; $p 0,000$) [Figura 10] y la PCR ($r= 0,23$; $p 0.005$) e inversa con el cribado de Na^+ ($r= -0,32$; $p 0,000$). No se apreció correlación entre el MTC-Cr y otras variables clínicas como la presencia de DM, la edad, la FRR y el sexo.

Al analizar los subgrupos con valores extremos de UF y MTC-Cr (cuartiles 1 y 4), el análisis multivariante incluyendo la edad, sexo, DM, y otros parámetros de función peritoneal no reveló la presencia de factores independientes que expliquen estos valores extremos de transporte de agua y solutos.

Figura 10: Análisis de regresión lineal entre el MTC-Cr y el MTC-U. El coeficiente de correlación (r) fue de 0.61.



5.2.3.- Evolución del transporte peritoneal en el grupo de pacientes tratados con soluciones biocompatibles.

I. Evolución durante el primer año.

Los datos de función peritoneal se registraron al año en 74 pacientes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables clínicas, demográficas y los parámetros de función peritoneal basales entre los 140 pacientes del grupo basal y los 74 del grupo evaluado al año (Tabla 8).

Después de un año en DP, hubo una disminución significativa de la FRR ($6,27 \pm 3,25$ frente a $4,97 \pm 3,54$ ml/min, p 0,001) y un aumento en la UF/4hrs ($598,31 \pm 249,0$ frente a $658,91 \pm 239,93$ ml, p 0,04). No se apreciaron cambios en el resto de los parámetros de función peritoneal (MTC-Cr, MTC-U, D/P-Cr).

Ambos sexos mostraron la misma tendencia en la evolución de los parámetros de función de peritoneal y tampoco se observaron diferencias entre los pacientes diabéticos y no diabéticos (datos no mostrados).

Los pacientes se dividieron utilizando la distribución por cuartiles en función al MTC-Cr basal: bajos transportadores ($<7,57$ ml/min, con una media: $6,15 \pm 1,21$ ml/min, $n = 19$), bajo-promedio ($7,57 - 9,33$ ml/min, con una media: $9,01 \pm 3,22$ ml/min, $n = 18$); alto-promedio ($9,33$ a $11,34$ ml/min, con una media: $10,41 \pm 0,53$ ml/min, $n = 19$), y alto ($> 11,34$ ml/min, con una media: $13,98 \pm 2,25$ ml/min, $n = 17$). Cuando se analizaron los resultados de acuerdo con el MTC-Cr basal, se observó un fenómeno de convergencia a la mediana, donde los pacientes con bajo transporte (primer cuartil), mostraron un aumento significativo de MTC-Cr (6.15 ± 1.21 vs 8.86 ± 2.7 , p 0,002) y aquellos con alto transporte (cuarto cuartil) una

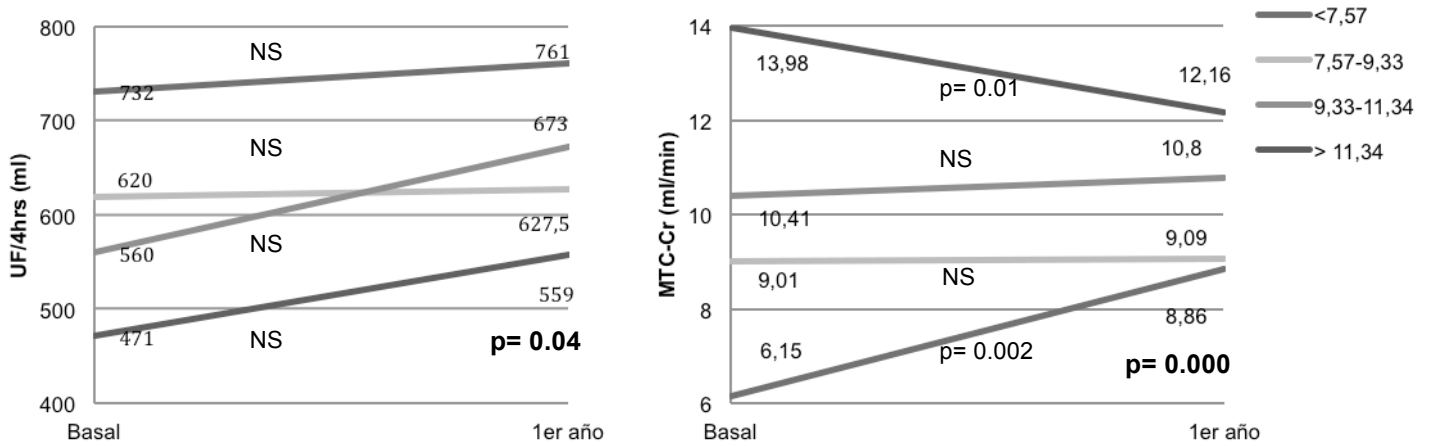
disminución significativa ($13,98 \pm 2,25$ vs $12,16 \pm 2,55$ ml/min, p 0,010), mientras que en los grupos con transporte bajo-promedio y alto-promedio (2º y 3º cuartiles) no se observaron cambios significativos (Figura 11). Igualmente se analizó la evolución de la UF de acuerdo al cuartil de MTC-Cr de partida, observándose diferencias significativas en la evolución del 1º y 4º cuartiles y del 2º y 4º (Figura 11).

Tabla 8: Características clínicas, demográficas y de función peritoneal basales de los pacientes incluidos en el estudio basal y al año.

Variables ^a	Basal	Incluidos en el estudio al 1º año
N de pacientes	140	74
Edad	50,21 ± 15,89	49,16 ± 15,74
Sexo (femenino)	49 (35%)	29 (39,2%)
DM	38 (27,1%)	25 (33,8%)
DPA	72 (51,4%)	35 (47,3%)
Icodextrina	64 (45,7%)	33 (44,6%)
Aminoácidos	34 (24,2%)	18 (24,3%)
SEG	10 (7%)	3 (4,1%)
MTC-Cr (ml/min)	10,0 ± 3,95	9,79 ± 3,45
MTC-U (ml/min)	26,71 ± 6,35	26,61 ± 7,26
Relación MTC U/Cr	2,97 ± 1,15	2,93 ± 0,98
UF/4hrs (ml)	629,63 ± 250,79	598,31 ± 249,05
D/P- Cr	0,69 ± 0,08	0,69 ± 0,07
FRR (ml/min)	6,15 ± 3,39	6,27 ± 3,25
Cribado de Na ⁺	3,10 ± 4,03	2,39 ± 4,39

Abreviaciones: DM: diabetes mellitus, DPA: diálisis peritoneal automática, UF: ultrafiltración, SEG: sobreexposición a glucosa, MTC-U: coeficiente de transferencia de masas de urea, MTC-Cr: coeficiente de transferencia de masas de creatinina, MTC U/Cr: relación entre el MTC de urea y creatinina, UF: ultrafiltración, FRR: función renal residual,⁽⁶⁾ no se encontraron diferencias estadísticamente significativas $p < 0,05$ en ninguna de las variables.

Figura 11: Evolución del MTC-Cr y la UF al año en función a la clasificación por cuartiles del MTC-Cr basal en el grupo de soluciones biocompatibles.

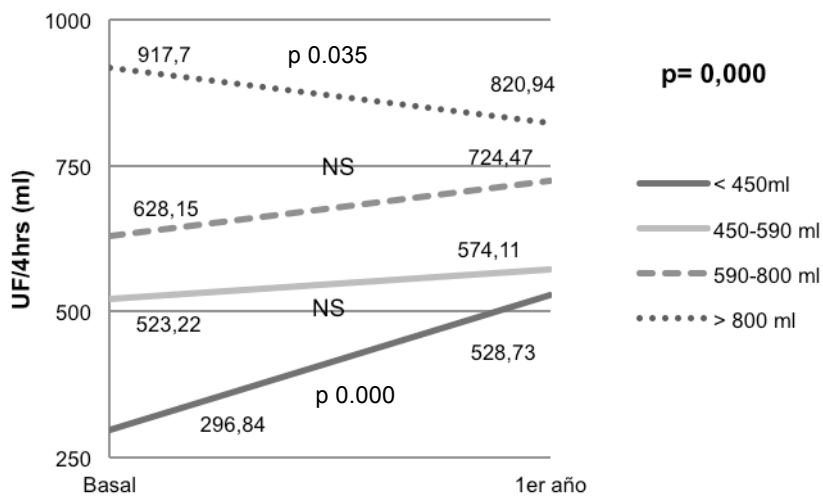


El valor de las **P** en negrita expresa las diferencias entre los grupos cuando se comparan las pendientes. El análisis post-hoc de la UF no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) cuando cada subgrupo se comparo con los otros, excepto para los cuartiles 1^{er} vs 2^{do} y el 1^{er} vs 4^{to}. En el análisis post-hoc del MTC-Cr se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) cuando cada subgrupo se comparo con los otros.

La capacidad de UF de los pacientes incluidos en el estudio al año se dividió en 4 cuartiles, correspondientes a <450 ml/min ($296,8 \pm 166,1$ ml, $n= 19$), $450-590$ ml ($685,1 \pm 71,2$ ml, $n= 18$); $590-800$ ml ($685,1 \pm 71,2$ ml, $n= 19$), y > 800 ml ($917,7 \pm 94,8$ ml, $n= 17$). Al analizar la evolución de la UF en función al cuartil de UF de partida, se observo un aumento significativo de la UF en el 1^{er} cuartil que presenta la UF basal mas baja ($296,84$ vs $528,73$; $p 0.000$), en el 2^{do} y 3^{er} cuartil se aprecio una tendencia al aumento de la UF que no fue significativa, mientras que en el 4^{to} cuartil, que parte de la UF mas alta (>800 ml), se observo un

descenso significativo de la UF al final del primer año (917,7 vs 820,94; p 0.035) [Figura 12].

Figura 12: Evolución de la UF/4hrs al año en función a la clasificación por cuartiles de la UF basal en el grupo de soluciones biocompatibles.



El valor de las **P** en negrita expresa las diferencias entre los grupos cuando se comparan las pendientes. El análisis post-hoc de la UF mostró diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) para 1^{er} y 4^{to} cuartiles, no así para el 2^{do} y 3^{er} cuartiles.

II. Evolución a largo plazo.

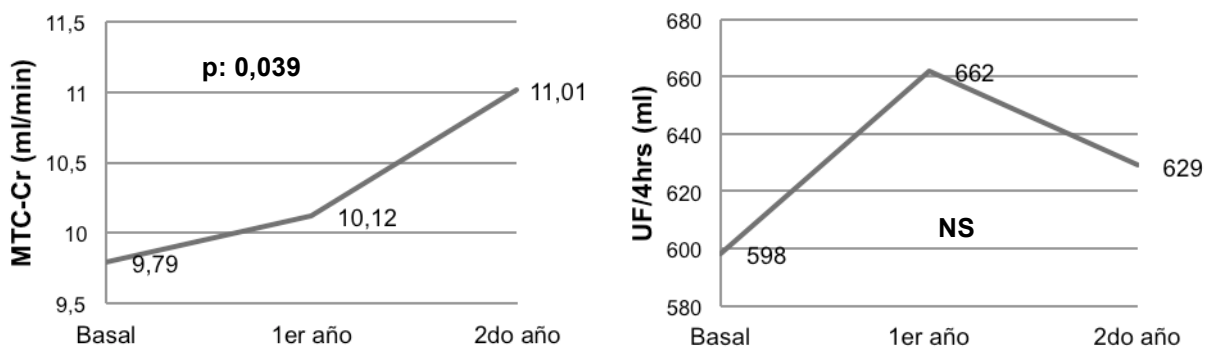
Los datos de función peritoneal se registraron a los 2 años en 42 pacientes, a los 3 años sólo en quince y a los 4 años solo se obtuvieron datos de seguimiento en cuatro pacientes. Durante este periodo de seguimiento, los pacientes tratados con soluciones biocompatibles mostraron una disminución progresiva y

significativa de la FRR, que se confirma mediante el análisis de modelos mixtos ($p < 0,000$).

En cuanto a la UF, se apreció un aumento significativo durante el transcurso del primer año que al cabo del segundo año tiende a disminuir y estabilizarse; y según el análisis de modelos mixtos estas variaciones en el tiempo no son significativas (Figura 13).

Con respecto al transporte de solutos medido como MTC-Cr, el análisis de modelos mixtos confirma que el MTC-Cr aumenta durante el seguimiento, sobretudo en el segundo año ($p < 0,039$) [Figura 13]. El MTC-U, por su parte no muestra variaciones significativas a lo largo del tiempo, mientras que el D/P-Cr incrementa ($p < 0,023$). Estas variaciones en los parámetros de función peritoneal fueron similares entre los pacientes diabéticos y no diabéticos.

Figura 13. Evolución a largo plazo de la UF/4hrs y el MTC-Cr en los pacientes tratados con soluciones biocompatibles.



El valor de las **P** en negrita expresa la significancia de las diferencias en la evolución de los parámetros en el tiempo. El análisis de modelos mixtos mostró diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en el MTC-Cr, no así en la UF/4hrs.

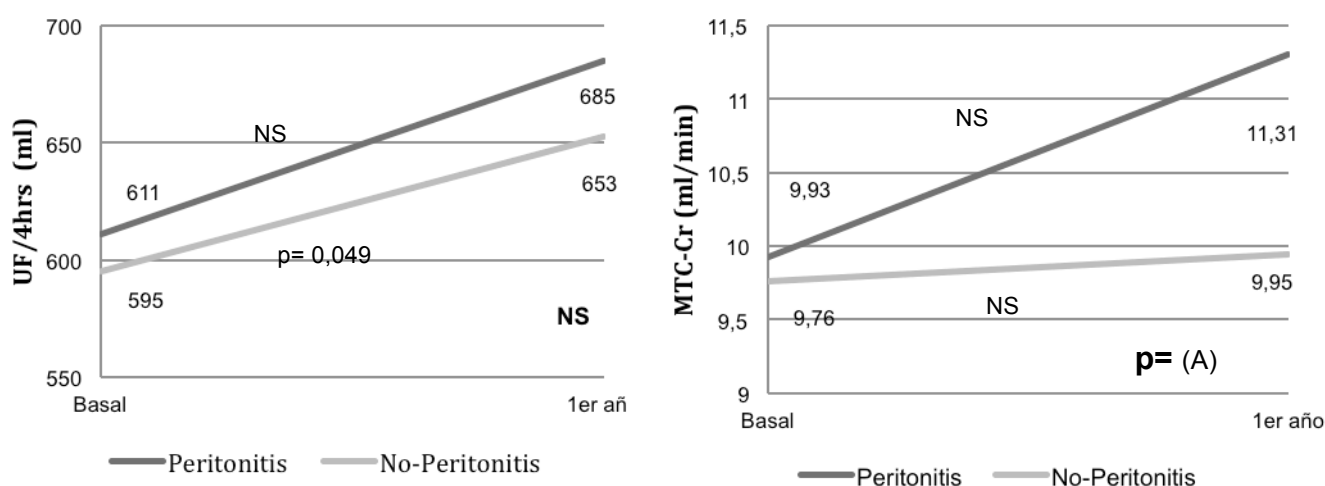
5.2.4.- Efecto de las peritonitis sobre la función peritoneal

Durante el estudio, 56 pacientes permanecieron libres de peritonitis, y 18 pacientes experimentaron 1 o más episodios (24 episodios en total). Trece pacientes sufrieron al menos un episodio de peritonitis en el primer año. En los pacientes sin peritonitis aumentó la UF al final del primer año ($595,45 \pm 260,5$ vs $653.26 \pm 194,8$ ml, 0,04), mientras que en el grupo de peritonitis en el primer año, el aumento de la UF no fue estadísticamente significativo ($611,53 \pm 195$ vs 685 ± 397 ml, p 0.17) Con respecto al transporte de solutos, los pacientes con peritonitis presentaron un aumento del MTC-Cr al final del primer año al compararse con los pacientes sin peritonitis mediante el análisis de medidas repetidas (Figura 14).

5.2.5.- Efecto de la exposición a soluciones glucosadas.

El porcentaje de pacientes con sobreexposición a glucosa durante 1º, 2º y 3º año, fueron de 6,75%, 9,3% y 26,66%, respectivamente. Se analizaron los efectos de la exposición a soluciones glucosadas hipertónicas del 2,27% [21 pacientes (28%)] frente al uso exclusivo de soluciones al 1,36% [53 (70,7%)] y su efecto sobre la evolución de los parámetros de función peritoneal, sin encontrarse diferencias significativas en la evolución de los mismos (MTC-Cr, MTC-U, D/P-Cr y UF/4h) [datos no mostrados].

Figura 14: Evolución de la UF/4hrs y el MTC-Cr durante el primer año en los pacientes con o sin historia de peritonitis.



El valor de las **P** en negrita expresa las diferencias entre los grupos cuando se comparan las pendientes. El análisis post-hoc de la UF/4hrs no mostró diferencias significativas ($p < 0,05$) al comparar las pendientes de ambos grupos. Sin embargo, el análisis post-hoc del MTC-Cr mostró diferencias significativas ($p < 0,05$) al comparar la evolución de los pacientes con o sin peritonitis durante primer año.

5.2.6.- Comparación entre el grupo de soluciones biocompatibles y convencionales: Características basales.

No hubo diferencias en la edad, sexo, causas de la ERC y DM (Tabla 9), aunque si un mayor número de pacientes en DPA, tratados con icodextrina y con soluciones de aminoácidos en el grupo biocompatibles desde el inicio en comparación con el grupo histórico, que presentó significativamente mayor exposición a la glucosa. Al evaluar los parámetros de función peritoneal basales, el grupo de soluciones convencionales presentó una mayor ultrafiltración basal, e

inferior MTC-U y FRR. El análisis multivariante mostró que un mayor MTC-Cr basal y el uso de soluciones convencionales ($p= 0,000$ y $p= 0,009$; respectivamente) son determinantes independientes de una menor UF basal.

Tabla 9. Características clínicas y demográficas basales de los pacientes tratados con soluciones biocompatibles y convencionales.

	Soluciones biocompatibles	Soluciones convencionales
Edad (años)	49,16 ± 15,74	52,58 ± 15,45
Tiempo alcanzado en DP	25,39 (12,7-69,7)	29,91 (12-190)
Sexo (femenino)	29 (39,2%)	136 (49,5%)
DM	25 (33,8%)	63 (22,9%)
DPA	35 (47,3%) ^a	14 (5,1%) ^a
Icodextrina	33 (44,6%) ^a	21 (7,6%) ^a
Aminoácidos	18 (24,3%) ^a	0 ^a
SEG	3 (4,1%) ^a	86 (31,3%) ^a

Abreviaciones: DP: diálisis peritoneal, DPA diálisis peritoneal automática, UF: ultrafiltración, SEG: sobreexposición a glucosa, ^(a) estadísticamente significativo $p<0,05$

El MTC-Cr basal en el grupo de soluciones convencionales es mayor que el del grupo de biocompatibles, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Al comparar la distribución por cuartiles de ambos grupos se observó que el 3° y 4° cuartiles del MTC-Cr fueron significativamente más altos en el grupo de las soluciones convencionales ($11,26 \pm 0,89$ vs $10,47 \pm 0,48$; $p 0.000$ y $17,8517 \pm 5,29$ vs $14,42 \pm 2,85$, $p 0.01$; respectivamente).

5.2.7.- Seguimiento longitudinal de la evolución de la función peritoneal en ambos grupos.

Al comparar ambos grupos en su evolución durante el 1^{er}, 2^{do} y 3^{er} año, persistían las diferencias en cuanto al mayor uso de DPA, icodextrina y soluciones de aminoácidos y menor exposición a glucosa en el grupo de soluciones biocompatibles. No hay diferencias en cuanto a las peritonitis, evaluado como número de episodios y días de inflamación peritoneal.

En los datos de transporte peritoneal, la UF fue significativamente mayor en el grupo histórico tratado con soluciones convencionales en comparación con el grupo de soluciones biocompatibles durante todo el seguimiento longitudinal (basal, 1^{er}, 2^{do} y 3^{er} año) y la evolución en el tiempo de este parámetro fue similar en ambos grupos, con un aumento significativo al cabo del 1^{er} año, que tras el 2^{do} año disminuye y tiende a estabilizarse, según el análisis de modelos mixtos (Figura 15 y tabla 10).

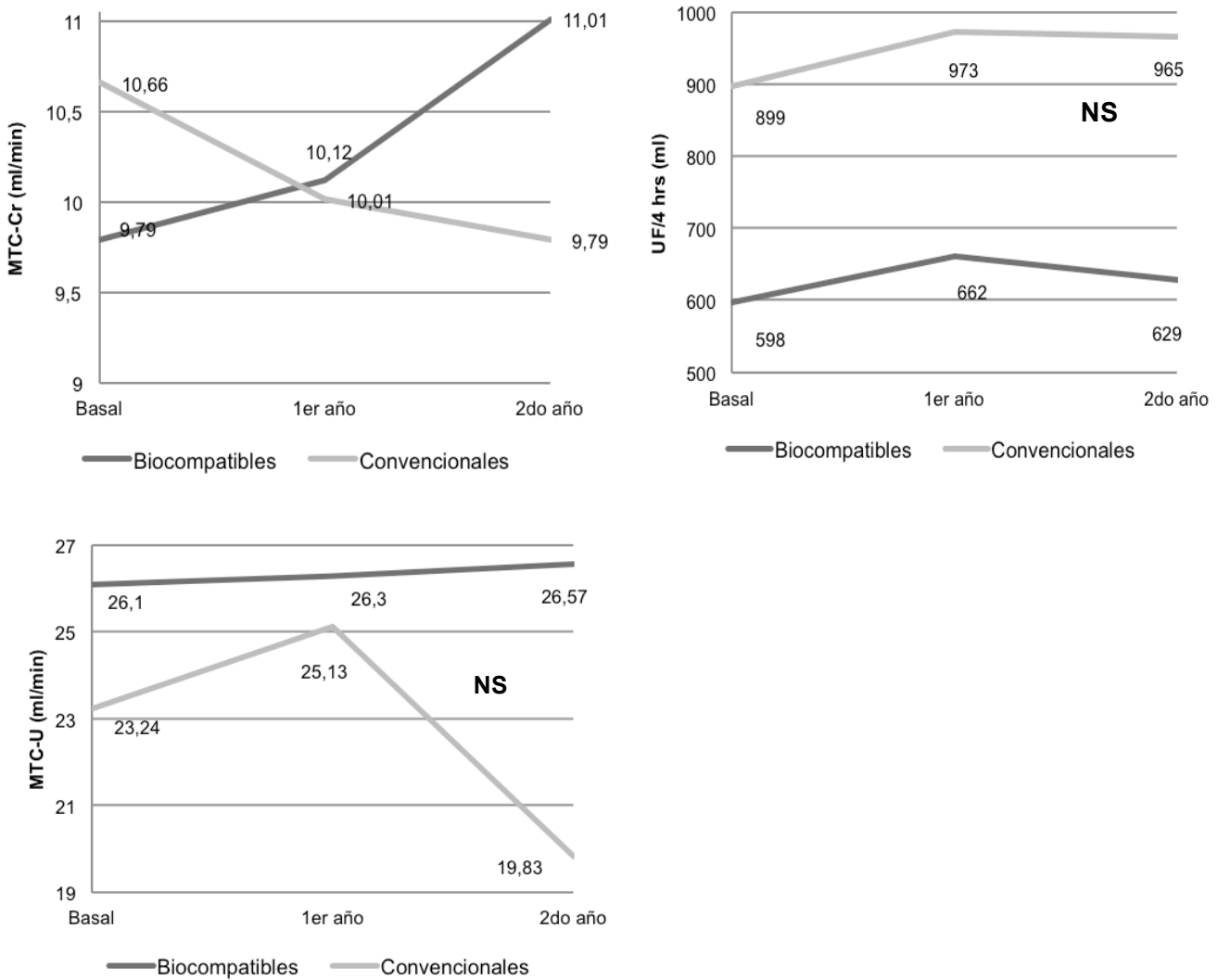
Con respecto al MTC-Cr, se observó un incremento progresivo y significativo con el tiempo en el grupo de soluciones biocompatibles en comparación con el grupo convencional (p 0,047) [Figura 15]. El MTC-U no mostró variaciones significativas en el tiempo ni al comparar ambos grupos.

Tabla 10: Evolución de los parámetros de función peritoneal en los pacientes tratados con soluciones biocompatibles y convencionales.

	Basal		Primer año		Segundo año	
	Biocompatibles (n= 74)	Convencionales (n= 275)	Biocompatibles (n= 74)	Convencionales (n=275)	Biocompatibles (n= 43)	Convencionales (n= 170)
MTC-Cr (ml/min)	9,79 ± 3,45	10,68 ± 5,33	10,12 ± 3,08	10,01 ± 4,43	9,79 ± 3,87	11,09 ± 5,62
MTC-U (ml/min)	26,61 ± 7,26 ^a	23,24 ± 7,94 ^a	26,3 ± 7,05	25,13 ± 7,26	26,57 ± 7,26 ^a	19,83 ± 5,57 ^a
Relación MTC U/Cr	2,93 ± 0,98 ^a	2,42 ± 0,86 ^a	2,75 ± 0,79	2,94 ± 1,51	2,6 ± 0,66 ^a	2,23 ± 0,86 ^a
UF/4h (ml)	598,3 ± 249,05 ^a	899,1 ± 357,5 ^a	662,5±240,2 ^a	973,3 ± 342,3 ^a	629,7 ± 227,3 ^a	965,9 ± 367,5 ^a
FRR (ml/min)	6,27 ± 3,25 ^a	4,04 ± 2,77 ^a	4,97 ± 3,54 ^a	2,6 ± 2,4 ^a	3,2 ± 2,68 ^a	0 ± 0 ^a

Abreviaciones: MTC-U: coeficiente de transferencia de masas de urea, MTC-Cr: coeficiente de transferencia de masas de creatinina, MTC U/Cr: relación entre el MTC urea y creatinina, UF: ultrafiltración, FRR: función renal residual, ^(a) estadísticamente significativo p<0,05

Figura 15: Evolución de la UF y el MTC-Cr hasta el 2^{do} año en los pacientes tratados con soluciones biocompatibles y convencionales.



El valor de las **P** en negrita expresa las diferencias entre los grupos cuando se comparan las pendientes. El análisis de modelos mixtos de la UF y el MTC-U no mostró diferencias significativas ($p < 0,05$) al comparar la evolución en el tiempo de ambos grupos. **Sin embargo**, el análisis del MTC-Cr mostró diferencias significativas ($p < 0,05$) al comparar la evolución de ambos grupos en el tiempo.

Por otro lado, al analizar las correlaciones entre la UF y el MTC-Cr en ambos grupos, se observó que el grupo de soluciones convencionales muestra en el estudio basal una muy débil correlación inversa entre el MTC-Cr y la UF/4hrs ($r: -0,18$, $p: 0,0003$), que aumenta progresivamente al año ($r: -0,21$; $p: 0,000$) y a los dos años ($r: -0,46$, $p: 0,000$); mientras que en el grupo de soluciones biocompatibles esta relación se mantiene inalterada con el paso del tiempo ($r: -0,37$, $p: 0,001$; $r: -0,34$, $p: 0,000$ y $r: -0,35$, $p: 0,021$; basal, al año y a los dos años respectivamente).

5.3.- DISCUSION

La presencia de PDGs en las soluciones convencionales de DP lesiona el mesotelio y reduce su estabilidad biológica y capacidad de regeneración, dando lugar a la formación de los AGEs y activando sus receptores, que se depositan y disparan una señal pro-inflamatoria que desencadena un estado de inflamación crónico que conduce a la pérdida de la monocapa mesotelial, fibrosis y aumento de la capilaridad (56). La preocupación por los efectos nocivos de las soluciones convencionales de DP ha dado lugar en los últimos 15 años al desarrollo de nuevas soluciones "biocompatibles", que tienen un pH neutro y son bajas en PDGs. Gracias al uso de bolsas de diálisis con dos compartimentos se ha hecho posible obtener soluciones que tienen un pH superior y una concentración reducida de PDGs. Estas soluciones novedosas han mostrado, tanto *in vitro* como en estudios *in vivo*, su capacidad de suprimir en gran medida la mayor parte de los efectos adversos de las soluciones convencionales sobre la membrana peritoneal. En este capítulo de la tesis, hemos evaluado la evolución de la función peritoneal en los pacientes tratados con estas soluciones en nuestra unidad de DP y lo hemos comparado con pacientes tratados con soluciones convencionales.

5.3.1.- Evaluación de la función peritoneal basal

Existe una gran variabilidad en la función peritoneal de los pacientes al inicio de DP, como ha sido demostrado en otros estudios publicados previamente (127-128). En este estudio hemos confirmado estos hallazgos ya que nuestros

pacientes exhiben al inicio de DP, gran variabilidad en los parámetros de función peritoneal. El transporte de pequeños solutos representado por el MTC-U y MTC-Cr presenta una fuerte correlación, así como el MTC-Cr y la UF y esta correlación se mantiene estable en el tiempo. Llama la atención que al evaluar esta relación en los pacientes tratados con soluciones convencionales, la correlación entre la UF/4hrs y el MTC-Cr al inicio de DP es inversa pero muy débil ($r: -0,18$), y a lo largo del tiempo la correlación se hace mas fuerte, probablemente como resultado de los procesos de adaptación que ocurren a nivel peritoneal; aunque la comparación de estos datos en ambos grupos podría sugerir la presencia de pequeñas diferencias en el comportamiento del transporte peritoneal en función del tipo de solución de diálisis empleada. Aun así los datos comparativos del estudio de la función peritoneal basal en ambos grupos confirman que la variabilidad funcional peritoneal inherente existe definitivamente. Estos hallazgos sugieren que la interpretación de una evaluación de la función peritoneal basal depende de la solución utilizada.

Por otra parte, en la actualidad los factores que explican la variabilidad en el transporte peritoneal no están claros, algunos estudios han encontrado asociaciones débiles con la edad, el sexo y la superficie corporal (127,129), pero estas asociaciones solo explican hasta un 20% de la variabilidad inter-sujetos que se aprecia en el transporte peritoneal al inicio de DP, y estos hallazgos no se ha confirmado en otros estudios, como el de Selgas y cols, donde no se documentó ninguna relación entre el transporte de solutos y/o agua con la edad, sexo, DM o el tamaño del paciente (128). En nuestro estudio hemos podido constatar que el

transporte de pequeños solutos y el cribado de Na^+ son los principales factores que determinan la UF durante el PET, y también hemos observado que el MTC-Cr basal solo estaba correlacionado con los niveles de PCR, pero no con otras características clínicas como la presencia de DM, la edad, la FRR y el sexo, como ya se había observado en estudios previos. Esta asociación de la PCR con el transporte de solutos ha sido sugerida previamente y apoya la hipótesis de que la inflamación sistémica asociada con enfermedades comórbidas, y niveles elevados de interleucina-6 (IL-6) actúan como marcadores indirectos de los cambios que ocurren en la vasculatura peritoneal, tales como la vasodilatación y neoangiogénesis, que generan un aumento en el flujo sanguíneo y, por lo tanto, producen cambios en las propiedades de membrana peritoneal (130).

Con respecto al alto transporte, algunos pacientes pueden presentarlo al inicio de DP y esta situación ha sido previamente relacionada con la presencia de comorbilidades y con la edad, aunque en nuestro estudio no hemos constatado estas observaciones posiblemente debido al reducido número de la muestra. En estos pacientes con AT al inicio, se han observado niveles elevados de CA-125 y de VEGF, lo cual se cree que se debe a una mayor masa de células mesoteliales, siendo posible que el VEGF producido por estas células sea en parte responsable de la hiperpermeabilidad peritoneal temprana, que al parecer se pierde con el tiempo en DP, debido a la disminución de la masa mesotelial (79).

También se cree que factores genéticos podrían influir sobre el transporte peritoneal inicial de agua y solutos, entre ellos polimorfismos en el gen de la IL-6,

que han demostrado que junto a otros parámetros clínicos influyen sobre la variabilidad del transporte peritoneal inicial.

5.3.2.- Evolución de la función peritoneal con soluciones biocompatibles y comparación con el grupo de soluciones convencionales.

De manera global, existe en el grupo de soluciones biocompatibles un aumento progresivo del transporte de solutos (MTC-Cr), pero al menos durante el primer año, su evolución depende del MTC-Cr de partida (basal). Los AT inherentes (correspondientes al cuartil 4) tienden a disminuir el transporte, y los bajos transportadores a aumentarlo (cuartil 1). Estos hallazgos confirman los resultados previamente obtenidos por nuestro grupo al analizar la cohorte histórica de pacientes tratados con soluciones convencionales (125), donde también se observó este fenómeno de convergencia a la mediana, que probablemente responde al proceso de adaptación del peritoneo tras sus primeros contactos con el líquido de diálisis, lo que lleva a una disminución de la dispersión de los valores de transporte que se observó en el estudio basal, donde probablemente intervienen procesos vasoactivos responsables del ajuste del área vascular peritoneal.

Por otra parte, este fenómeno de aumento en el tiempo del MTC-Cr en los pacientes tratados con soluciones biocompatibles, no se aprecia en los pacientes tratados con soluciones convencionales. El comportamiento del transporte de solutos en pacientes tratados con soluciones bajas en PDGs ha sido descrito previamente en varios estudios, aunque en todos se toma como referencia el D/P-

Cr y los resultados son variables, algunos estudios no han encontrado diferencias entre grupos tratados con soluciones con alto y bajo contenido de PDGs (50,52,56-57,61), mientras que otros 5 estudios han observado mayor transporte de solutos con soluciones bajas en PDGs (mayor D/P-Cr) [51,53-55,58].

En la actualidad, los estudios publicados sobre pacientes comparando ambos tipos de soluciones muestran resultados contradictorios al evaluar el transporte de solutos y de agua, esto probablemente se deba a las diferencias en las poblaciones de pacientes, y también a diferencias en aspectos del diseño y del enfoque metodológico empleados en los diversos estudios.

Por otra parte con respecto a la evolución de la UF, durante el primer año aumenta significativamente en los pacientes tratados con soluciones biocompatibles, siendo mayor el aumento en los pacientes con menor UF basal y posteriormente manteniéndose estable hasta llegar al 2^{do} año.

Uno de los hallazgos resaltables de nuestro estudio al comparar ambos grupos es la presencia de mayor UF desde el inicio en los pacientes expuestos a soluciones convencionales. Estos hallazgos han sido corroborados en otros estudios (53-55,57-58), si bien, en la actualidad como se menciona previamente los resultados de los diferentes estudios son contradictorios, ya que en muchos casos se han utilizado soluciones diferentes y se emplearon métodos diferentes para evaluar la UF, como UF diaria en 24 horas, UF fraccionada durante el día o la UF/4 horas durante el PET, pero en muchos casos utilizando soluciones con diferentes concentraciones de glucosa.

Por lo tanto resulta complicado extraer conclusiones de la literatura. Lo que ha sido demostrado es que el uso agudo de soluciones bajas en PDGs con combinaciones de lactato/bicarbonato como buffer durante el PET, comparado con el uso de soluciones convencionales con lactato, parece no tener influencia sobre los parámetros de transporte de solutos de bajo peso molecular, la absorción de la glucosa y la ultrafiltración (131-133), mientras que el tratamiento prolongado podría estar asociado con una menor tasa de UF peritoneal, como lo han demostrado nuestros hallazgos y también los de Fan y cols. que encontraron una UF neta durante PET significativamente menor con soluciones bajas en PDGs de bicarbonato/lactato (52) o los de Williams y cols, que muestran que el uso de soluciones biocompatibles causó una mayor permeabilidad de la membrana peritoneal para solutos pequeños y una pérdida de la tasa de UF peritoneal diaria en comparación con las soluciones convencionales (55).

Nuestros hallazgos muestran que el uso de soluciones biocompatibles se asocia a mayor transporte de solutos (MTC-Cr y D/P-Cr) y menor transporte de agua (UF). Este fenómeno ha sido confirmado en varios estudios (51,53-55,58), como el EUROBALANCE, el cual mediante un diseño prospectivo entrecruzado demostró que el paso de soluciones convencionales a biocompatibles se asocio a una disminución de la UF y aumento del D/P-Cr, mientras que en el caso contrario se observo un aumento de la UF y disminución del D/P-Cr. También Lai y cols (54) tras un seguimiento de 3,6 años, observaron una UF/4hrs inferior en el grupo tratado con soluciones bajas en PDGs durante todo el seguimiento, pero con respecto al transporte de solutos encontraron un D/P-Cr significativamente mas

elevado desde el inicio sin cambios en el tiempo al igual que Kim y cols (58) y también Johnson y cols, quienes encontraron un D/P-Cr basal mas elevado en el grupo de soluciones biocompatibles, aunque en este estudio no existen datos sobre la evolución en el tiempo de este parámetro (53).

A pesar de que en estos estudios se toma como referencia el D/P-Cr para medir el transporte de solutos a diferencia de nuestros datos que se basan en el MTC-Cr, parecen existir datos que sugieren que el tipo de solución de DP, de acuerdo al contenido de PDGs, podría ejercer efectos diferentes a nivel de la vasculatura peritoneal que se traducen en el desarrollo de una mayor permeabilidad a solutos con soluciones bajas en PDGs. Llama la atención que este incremento progresivo del transporte de solutos observado en los pacientes tratados con soluciones que no se acompaña de déficit de ultrafiltración y este hallazgo cuestionan el paradigma de la relación inversa entre el transporte de agua y solutos ampliamente conocida y descrita con las soluciones convencionales.

Con respecto a las razones que podrían explicar estas diferencias en el transporte de agua y solutos bajo soluciones biocompatibles, no están claras, aunque existen algunas hipótesis. En estudios realizados en ratas, se ha observado que el uso de soluciones con altas concentraciones de PDGs produce un aumento de la expresión del VEGF, proliferación microvascular, así como fibrosis submesotelial, que no se observa con el uso de soluciones biocompatibles (47); y mas aun el cambio de soluciones convencionales a biocompatibles en ratas

se asocio a recuperación de la UF, disminución de la expresión del VEGF y de la neoangiogénesis, con menor expresión de TGF- β y fibrosis (134).

Algunos estudio sugieren que el agente utilizado como buffer puede inducir cambios en la tasa de UF. Concentraciones altas de lactato independientemente del pH actúan como un vasodilatador (135) y el resultado podría ser una mayor permeabilidad de la membrana peritoneal y una reducción de la capacidad de UF peritoneal. Por su parte altas concentraciones de bicarbonato son capaces de generar mucho pCO₂ extracelulares, que difunden al interior de la célula causando acidosis, la cual actúa como un vasodilatador clásico en la microcirculación y sus efectos podrían ser similares a los de las altas concentraciones de lactato. A este respecto Mortier y cols (136) en un estudio realizado en ratas, estudiaron los efectos de las diferentes soluciones y el pH sobre la vasculatura peritoneal, encontrando que el uso de soluciones altas en PDGs inducen una máxima vasodilatación de las arterias mesentéricas, aumentando la perfusión capilar un 20%, y estos efectos fueron independientes del pH; mientras que las soluciones bajas en PDGs y con pH neutro producen una vasodilatación y un reclutamiento arterial transitorio y aquellas tamponadas con bicarbonato no produjeron efectos hemodinámicos. A la luz de estos resultados cabría pensar que el aumento del área vascular efectiva producida por la soluciones convencionales, conlleva a que se disipe rápidamente el gradiente osmótico y disminuya la tasa de ultrafiltración transcápilar y por lo tanto, se podría inferir que las soluciones biocompatibles por ser hemodinámicamente neutras podrían mejorar la capacidad de ultrafiltración en

pacientes en DP, pero estos hallazgos no se superponen a los resultados obtenidos en los estudios clínicos.

Otras hipótesis, sugerida por Cho y cols, quienes encontraron una menor UF/24hrs, con un D/P-Cr similar, pero con mayor absorción de glucosa en el grupo de soluciones bajas en PDGs al compararlo con el convencional (ambos con lactato como buffer); es que posiblemente en el grupo biocompatible una mayor cantidad de agua y de glucosa (6-8%) se mueven desde la cavidad peritoneal por otras vía, por ejemplo la linfática, aunque esta hipótesis no ha sido comprobada (50).

En nuestro estudio, debido a la utilización de diferentes tipos de soluciones bajas en PDGs, usando exclusivamente el lactato como buffer o combinaciones de lactato/bicarbonato, es difícil determinar si el tipo de buffer de la solución afecta de alguna manera la UF.

En términos generales, los resultados en la literatura sobre el impacto a corto plazo de las nuevas soluciones biocompatibles sobre la capacidad de UF peritoneal y el transporte de solutos de bajo peso molecular, como ya se menciono previamente son contradictorias y se requieren de nuevos estudios controlados.

5.3.3.- Efectos de la exposición a glucosa.

Hemos encontrado importantes diferencias entre ambos grupos, sobre todo con respecto a la sobreexposición a glucosa, altamente prevalente en el grupo histórico tratado con soluciones convencionales (31,3%), mientras que en el grupo de biocompatibles solo un 4,1% cumplió criterios de sobreexposición a glucosa.

Esto hallazgo, esta probablemente en relación a cambios en los regímenes de tratamiento, que gracias a la introducción de soluciones como la icodextrina y el aumento del uso de la DPA frente a la DPCA, han permitido conseguir un control hídrico mas apropiado sin necesidad de sobre utilizar soluciones hipertónicas; esto se demuestra también en el alto porcentaje de pacientes tratados con icodextrina y DPA en el grupo de soluciones biocompatibles al compararlo con el grupo de convencionales (44,6% vs 7,6%, 47,3% vs 5,1%; respectivamente). En nuestra cohorte no se observaron diferencias en la evolución de la función peritoneal en función del uso de soluciones hipertónicas vs soluciones al 1,36%, esto probablemente se deba a la baja exposición a soluciones glucosadas en nuestra cohorte y también al corto seguimiento. Como se ha demostrado en estudios previos la exposición temprana a grandes cantidades de glucosa suele preceder en el tiempo a las alteraciones funcionales del peritoneo en pacientes en DP a largo plazo (127).

5.3.4.- Efectos de la peritonitis sobre la función peritoneal.

La peritonitis es el principal factor que influye sobre la evolución de la función peritoneal durante el primer año, ya que ejerce efectos nocivos sobre el transporte de agua y solutos de la membrana peritoneal (29). En nuestra cohorte de pacientes, la peritonitis durante el primer año se tradujo en un aumento en la permeabilidad a solutos pequeños (MTC-Cr) que no ocurrió en los pacientes sin peritonitis. También durante el primer año estos pacientes mostraron un escaso aumento de la UF en comparación con los pacientes que no sufrieron episodios de

peritonitis, en quienes se apreció un aumento significativo de la UF al final del primer año. Estos resultados son similares a los obtenidos en pacientes tratados con soluciones convencionales (29,125) que mostraron un aumento significativo del MTC-Cr y en aquellos con más de 4 días de inflamación peritoneal también se apreció una disminución de la UF. Probablemente estos cambios se deban a la inflamación causada por la peritonitis que induce cambios estructurales en el peritoneo, aumentando la superficie vascular eficaz. La similitud en la respuesta funcional tras un episodio de peritonitis con ambas soluciones, refuerza el concepto de que sufrir una infección durante el primer año limita la reversibilidad de los cambios funcionales que habitualmente ocurren en pacientes sin episodios de peritonitis durante este periodo y que consisten en una convergencia a la mediana de los valores de transporte de solutos y agua.

En conclusión, hemos observado una gran variabilidad en el transporte de agua y solutos al inicio en DP en los pacientes tratados con soluciones biocompatibles, aunque esta diversidad es más marcada bajo soluciones convencionales. Existe una tendencia a la normalización de los parámetros de función peritoneal y aumento de la ultrafiltración durante el primer año en DP, y la aparición de un episodio de peritonitis durante este periodo limita la reversibilidad de estos cambios funcionales en ambos grupos. El uso de soluciones biocompatibles se asocia a menores tasas de ultrafiltración desde el inicio del tratamiento y a un aumento progresivo del transporte de solutos que paradójicamente no se acompaña de disminución de la ultrafiltración.

6.- CAPÍTULO 3. ESTUDIO SOBRE LOS EFECTOS DEL DESCANSO PERITONEAL EN EL FALLO DE ULTRAFILTRACIÓN TIPO I.

6.1.- PACIENTES Y METODOS

6.1.1.- Sujetos del estudio:

En este estudio, inicialmente se incluyeron todos los pacientes que iniciaron DP en el Hospital La Paz, entre enero de 1980 y mayo de 2013 (n= 737). Se identificaron a partir de estos sujetos todos los episodios de descansos peritoneales realizados durante este periodo. Los criterios de inclusión fueron:

- Edad mayor a 18 años.
- Haber realizado un periodo de descanso peritoneal mayor a 30 días con transferencia temporal a HD.
- Tener documentados al menos dos estudios de función peritoneal (PET), uno antes y otro después del descanso.
- Haber regresado al programa de DP durante al menos dos meses luego del descanso.

Se excluyeron los pacientes con historia de peritonitis (en las cuatro semanas previas al descanso).

6.1.2.- Diseño del Estudio

Es un estudio observacional, longitudinal y de cohortes retrospectivo que se efectuó completando un registro por paciente que incluyó los datos basales a la

entrada en el programa de DP y por otra los datos de seguimiento, recolectados a partir de los registros médicos. Estos pacientes fueron divididos en dos grupos, aquellos en los que el descanso peritoneal se realizó por indicación clínica (debido a la presencia de FUF o AT peritoneal) fueron denominados “grupo de fallo de membrana” (FM) y los que se realizaron por otras razones (debido a episodios de cirugía intra-abdominal que requirieron la interrupción temporal de la DP), estos casos han sido llamados "controles".

Entre los datos basales se incluyeron los datos de filiación y administrativos, como el nombre, número de historia, fecha de entrada en el programa y fecha de nacimiento, y datos clínicos, como la edad al inicio de DP, el sexo, la causa de ERC, la presencia o no de DM.

El periodo de seguimiento abarcó desde la entrada en el programa de DP hasta el momento en que ocurrió alguno de los siguientes eventos: la muerte del paciente, el abandono definitivo del programa ya sea por trasplante o transferencia a HD o continuación en la técnica, siendo estos datos evaluados en la fecha en que el investigador realiza la revisión (fecha de censura: 1 de mayo de 2013).

Durante el seguimiento se recolectaron los siguientes datos:

- Datos en relación al descanso peritoneal: fecha del descanso, número de días del descanso, causa del descanso (FM o control). En caso de más de un descanso peritoneal, se numeraron ordinalmente, se registró la fecha de cada descanso, y el tiempo transcurrido entre su realización y la finalización del descanso previo.
- Historia en DP: peritonitis previas (sí/no), número de días de inflamación

peritoneal, uso de soluciones glucosadas pre y post descanso, regreso a DP tras el descanso, fecha del diagnostico del FM. También se registro la reducción en el uso de soluciones glucosadas, en aquellos casos en los que se aprecio una disminución porcentual en el uso de soluciones glucosadas al 2,27% y 3,86% al comparar la exposición pre y post descanso

- Datos de función peritoneal: a partir de la cinética peritoneal realizada antes e inmediatamente después del descanso peritoneal se recolectaron los datos del D/P Cr, MTC-Cr, MTC-U y UF/4h.

6.1.3.- Métodos:

I. Descanso peritoneal:

Se realizo este procedimiento en aquellos pacientes que cumplieron criterios de fallo de membrana (FM), que incluyen: 1) la presencia de alto transporte peritoneal definido como un MTC-Cr mayor a 14 ml/min y/o 2) la presencia de FUF [definido como un balance negativo inferior a 400 ml después de un intercambio con una solución de glucosa al 3.86/4.25% 2L con un tiempo de permanencia de 4 h (62)].

El protocolo del descanso peritoneal consistía en la interrupción de la DP durante al menos un mes y la transferencia temporal a HD, la cual se realiza durante este periodo a través de un catéter venoso central permanente. Durante este mes, se debían realizar lavados peritoneales semanalmente o cada dos semanas que consistían en la infusión de 3.500 a 5.000 UI de heparina sódica junto a 100-200ml de solución glucosada de DP al 1,36%.

II. Evaluación del transporte peritoneal:

Se evaluó mediante la cinética peritoneal o PET (la metodología empleada está ampliamente detallada en el apartado de métodos generales).

Los datos de función peritoneal (MTC-U, MTC-Cr, D/P-Cr, UF/4h) se recogieron a partir de PET realizado inmediatamente antes y después del descanso y se compararon los resultados obtenidos por ambos grupos (FM y control).

Dentro del grupo de FM se registraron los episodios sucesivos de descansos realizados debido a la presencia de FUF recurrente o AT. Se dividió en dos subgrupos, correspondientes al primer descanso y a los descansos sucesivos y se comparó la evolución de los parámetros de función peritoneal entre ambos subgrupos.

Para evaluar la influencia del tiempo, se calculo el tiempo transcurrido desde el diagnostico del FM (diagnosticado a partir del PET, según los criterios antes mencionados) hasta la realización del descanso peritoneal en los pacientes con FM y se procedió a dividir a los pacientes en dos subgrupos: FM reciente correspondiente a los pacientes con un tiempo inferior a 6 meses y FM previo que incluye a los pacientes con un tiempo medido mayor a 6 meses entre el diagnostico y la realización del descanso. La evolución de los parámetros de función peritoneal fue comparada entre ambos grupos.

Además se calculo el tiempo de permanencia en DP tras el descanso. En los casos que continuaban en DP al momento del estudio se calculo como: fecha de censura – fecha de finalización del descanso y en los casos de salida del

programa de DP (ya sea por cualquiera de los siguientes eventos: transferencia a HD, exitus o trasplante) como: fecha del evento - fecha de finalización del descanso.

6.1.4.- Análisis Estadístico:

La metodología empleada para la expresión de datos y la estadística inferencial se describe en el apartado de métodos generales.

Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante el ajuste al modelo de regresión lineal para las medidas repetidas en cada grupo y mediante la comparación de las pendientes de las rectas de regresión correspondientes a cada grupo.

6.2.- RESULTADOS

6.2.1.- Características basales.

Se identificaron 86 periodos de descansos peritoneales, de los cuales 36 fueron realizados debido a la presencia de FM y 50 controles. Además, en 16 pacientes del grupo FM, identificamos otros 22 períodos sucesivos de descansos que se realizaron debido a FUF recurrente o AT.

Las características demográficas basales fueron similares en ambos grupos (Tabla 11), aunque el grupo FM mostró mayor tiempo promedio en DP antes del descanso [40 (18,25-59) vs 10 (5,75-22,5) meses; p 0,000]. Los datos de función peritoneal recogidos antes descanso mostraron que el grupo de FM presentaba significativamente valores más altos de MTC-U, MTC-Cr y D/P-Cr y también menor capacidad de UF en comparación con los controles (Tabla 12).

6.2.2.- Comparación de la evolución de los parámetros de transporte peritoneal tras el descanso en pacientes con fallo de membrana y controles.

Tras el descanso, el grupo de FM continuó presentando mayor transporte de pequeños solutos y menor UF en comparación con el grupo control (Tabla 12). En cuanto al D/P de creatinina, la mayoría de los pacientes del grupo control fueron considerados como transportadores alto promedio (66%), bajo promedio (24%) y bajo (12%); y esta distribución no se modificó, ya que tras el procedimiento el 66% continuaron presentando un transporte alto-promedio, 24% bajo-promedio y sólo 10% fueron altos transportadores. En contraste, en el grupo

FM antes del descanso, el 85,3% de los pacientes eran transportadores altos y 14,7% alto-promedio, y después, la distribución cambió a 50% de transportadores altos y 50% de alto-promedio (p 0,000).

Tabla 11. Características clínicas y del descanso peritoneal en el grupo de fallo de membrana (FM) y controles.

	Grupo FM (n=36) N casos (%)	Controles(n=50) N casos (%)	Sig
Edad (años)	48,61 ± 16,6	50,22 ± 16,44	NS
Sexo (Mujeres)	14 (38,9%)	15 (30%)	NS
Diabetes Mellitus	9 (25%)	8 (16%)	NS
Tiempo en DP	40 (18,2-59)	10 (5,75-22,5)	0,000
Peritonitis	21 (58,3%)	23 (46%)	NS
Días acumulados de inflamación peritoneal	6,07 ± 7,03	4,8 ± 8,6	NS
Duración del descanso (días)	30 (30-38,25)	30 (30-30)	NS
SEG	35 (100%)	18 (36%)	0,000
SEG post descanso	35 (100%)	17 (34%)	0,000
Reducción de la exposición a glucosa post descanso	19 (54,3%)	7 (14%)	0,000
Tiempo en DP post descanso	24 (14-46)	19 (11,5-41,5)	NS

Abreviaciones: FM: fallo de membrana, N: numero, DP diálisis peritoneal, SEG: sobreexposición a glucosa, Sig: significancia estadística (valor de p), NS: no significativo.

Después del descanso, no se apreciaron cambios en los parámetros de función peritoneal en el grupo de control (Tabla 12). Sin embargo, el grupo FM mostró una disminución significativa en el transporte de solutos (urea y creatinina)

y también un aumento de la UF, y este comportamiento fue significativamente diferente del grupo control, como se muestra en la figura 16.

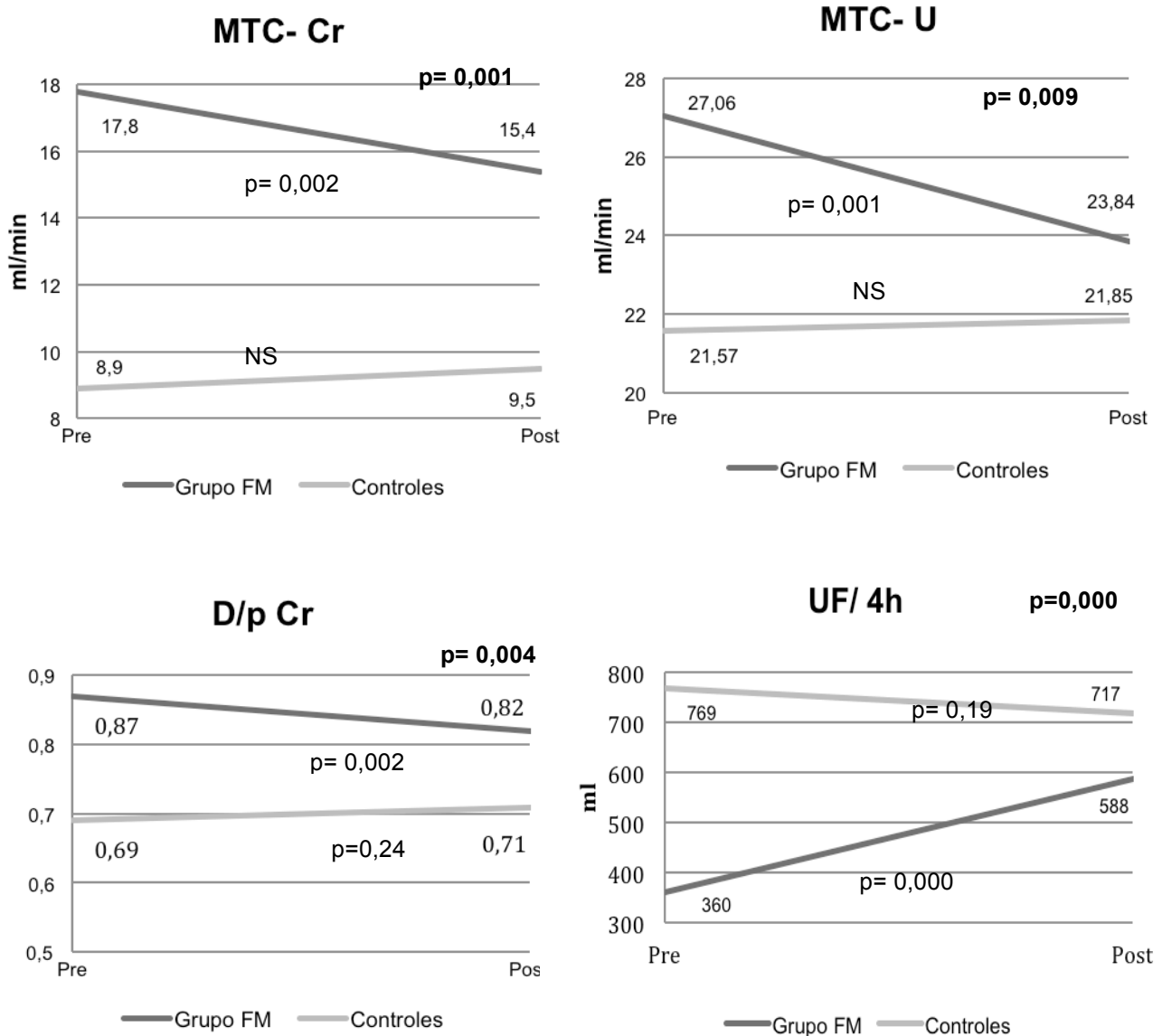
Tras el procedimiento, once pacientes (30,55%) normalizaron completamente el transporte de solutos (considerado como normal valores de MTC-Cr por debajo de 12ml/min) y el resto de los pacientes (69,45%) sólo mostraron una recuperación parcial.

Tabla 12. Datos del transporte peritoneal pre y post descanso peritoneal en el grupo de pacientes con fallo de membrana y controles.

		Grupo FM (n=39)		Controles (n=50)		Sig**
		Media ± DE	Sig*	Media ± DE	Sig*	
MTC-Cr (ml/min)	Pre	17,8 ± 3,45	0,002	11,45 ± 5,75	NS	0,000
	Post	15,4 ± 4,65		9,57 ± 3,03		0,000
MTC-U (ml/min)	Pre	27,06 ± 4,41	0,001	21,57 ± 7,08	NS	0,000
	Post	23,84 ± 6,03		21,85 ± 4,75		NS
UF/4h (ml)	Pre	360,0 ± 150,3	0,000	764,7 ± 266,8	NS	0,000
	Post	588,6 ± 259,7		717,4 ± 250,5		0,025
D/P-Cr	Pre	0,87 ± 0,06	0,002	0,69 ± 0,08	NS	0,000
	Post	0,82 ± 0,08		0,71 ± 0,08		0,000

*Abreviaciones: FM: fallo de membrana, MTC-U coeficiente de transferencia de masas de urea, MTC-Cr coeficiente de transferencia de masas de creatinina, D/P Cr: relación dializado/plasma Creatinina, UF: ultrafiltración, Pre descanso peritoneal, Post descanso peritoneal, * comparación de valores pre y post descanso. ** comparación de valores entre grupos. Sig: significancia estadísticas (valor de p).*

Figura 16. Evolución de los parámetros de función peritoneal pre- y post-descanso peritoneal en el grupo de fallo de membrana (FM) y en los controles. (A) MTC Urea, (B) MTC Creatinina, (C) D/P-Creatinina y (D) UF/4h.



El valor de las **P** en negrita expresa las diferencias entre los grupos cuando se comparan las pendientes. El análisis post-hoc mostró diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en todos los parámetros evaluados cuando se compararon ambos grupos.

6.2.3.- Uso de soluciones glucosadas después del descanso

La exposición a soluciones glucosadas de DP siguió un patrón similar al del transporte peritoneal (Tabla 11). El 100% de los pacientes con FM y 36% de los controles estaban sobreexpuestos a soluciones glucosadas antes del descanso (p 0,000). Tras el procedimiento se apreció una reducción en el uso de soluciones glucosadas en el 54,3% de los pacientes en el grupo FM, y el 14% de los controles (p 0,000), aunque después del procedimiento, el 100% de los pacientes en el grupo FM y el 34% de los controles aún estaban sobreexpuestos a las soluciones glucosadas.

6.2.4.- Factores que influyen en la respuesta al descanso peritoneal en pacientes con FUF

I. Longevidad del FUF

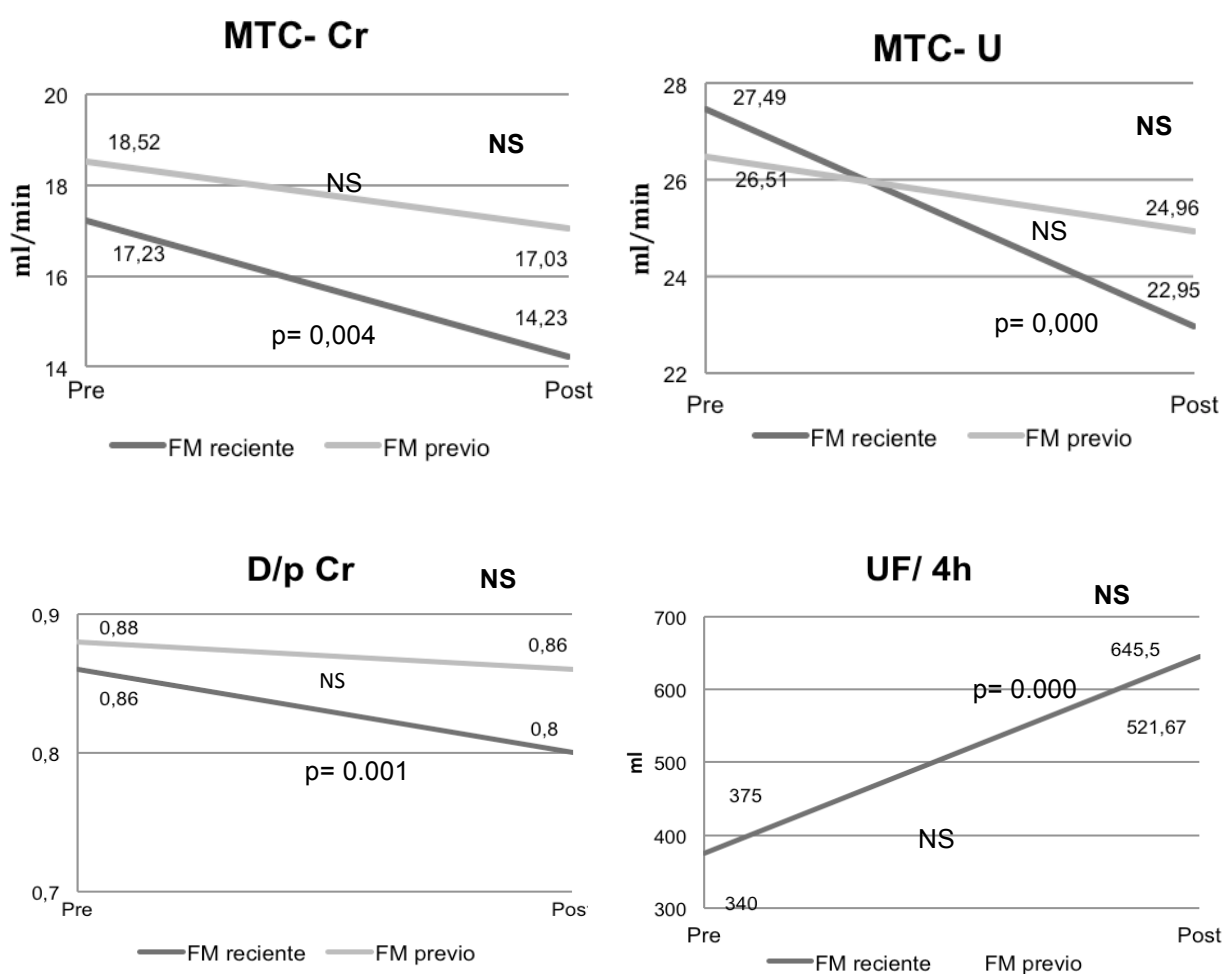
El tiempo transcurrido desde el diagnóstico del FM hasta la realización del descanso fue determinante en la respuesta. En el grupo de FM, veinte pacientes fueron clasificados como FM reciente (menos de 6 meses desde el diagnóstico) y quince casos como FM previo. La respuesta fue más favorable en el primer grupo, que mostró una disminución significativa del MTC-Cr y D/P-Cr (17,23 vs 14,23 ml/min, p 0,004; 0,86 vs 0,80, p 0,001; respectivamente) y un aumento en la UF (375 vs 645,5 ml, p 0,000), mientras que en el subgrupo del FM previo hubo una tendencia hacia la disminución de la hiperpermeabilidad (MTC-Cr: 18,52 vs 17,03 ml/min, NS, D/P-Cr: 0,88 vs 0,86; NS), y al aumento de UF (340 vs 512,67 ml, NS)

pero no fueron estadísticamente significativos. Al evaluar la evolución de los parámetros de función peritoneal pre y post descanso mediante el análisis de medidas repetitivas, no se observaron diferencias significativas (Figura 17).

II. Descansos peritoneales sucesivos

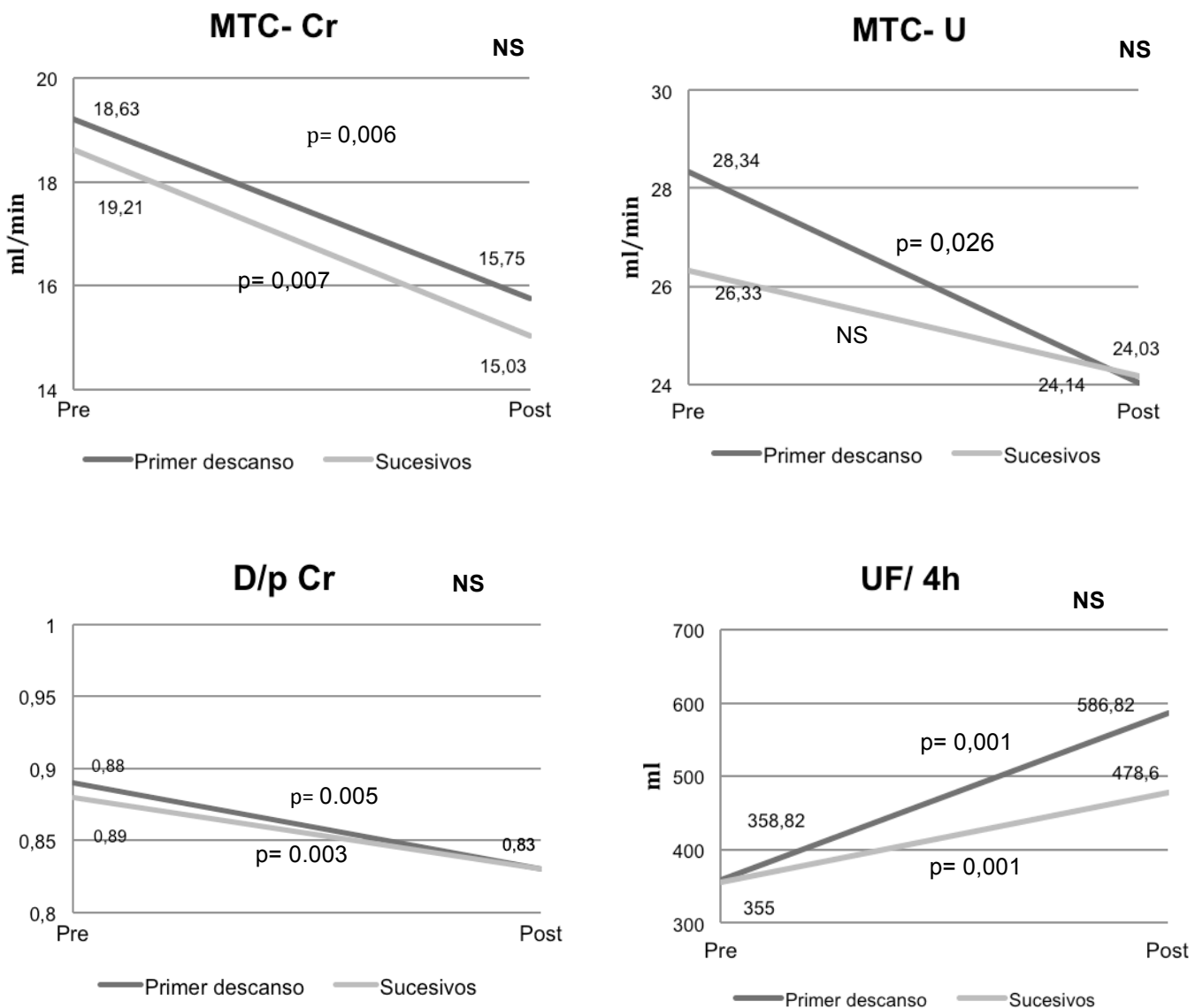
Veintidós episodios de descansos sucesivos fueron identificados en 16 de los pacientes del grupo de FM. Al comparar el primer descanso de cada paciente con los episodios sucesivos, se observó un aumento significativo de la UF (355 vs 478,6 ml, p 0,001) y disminución del MTC-Cr y D/P-Cr (18,63 vs 15,03 ml/min, p 0,007; 0,88 vs 0,83, p 0,003, respectivamente) en estos episodios sucesivos, y estos cambios fueron similares a los apreciados tras el primer episodio de descanso, donde la UF aumentó (358,82 vs 586,82 ml, p 0,001) y disminuyó el MTC-Cr y el D/P-Cr (19,21 vs 15,75 ml/min, p 0,006; 0,89 vs 0,83, p 0,005; respectivamente). Los cambios funcionales después del descanso fueron independientes del número de descansos previos realizados en cada paciente, como se demuestra por el análisis de las medidas repetitivas, en el que no se observaron diferencias significativas en la evolución de los parámetros de función peritoneal pre y post descanso (MTC-U, MTC-Cr y el D/P-Cr y UF) entre el primer episodio y los sucesivos (Figura 18).

Figura 17. Evolución de los parámetros de función peritoneal pre- y post-descanso en pacientes con fallo de membrana (FM) reciente y previo. (A) MTC Urea, (B) MTC Creatinina, (C) D/P-Creatinina y (D) UF/4h.



El valor de las **P** en negrita expresa las diferencias entre los grupos cuando se comparan las pendientes. El análisis post-hoc no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en todos los parámetros evaluados cuando se compararon ambos grupos.

Figura 18. Evolución de los parámetros de función peritoneal pre- y post-descanso en pacientes con fallo de membrana (FM): Primer descanso *versus* sucesivos. (A) MTC Urea, (B) MTC Creatinina, (C) D/P-Creatinina y (D) UF/4h.



El valor de las **P** en negrita expresa las diferencias entre los grupos cuando se comparan las pendientes. El análisis post-hoc no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en todos los parámetros evaluados cuando se compararon ambos grupos.

III. Existencia de peritonitis previa

Al comparar la evolución de la función peritoneal pre y post descanso en el grupo con FM, en función de la presencia de algún episodio de peritonitis previo (n= 21) o no (n= 16), no se observaron diferencias en la evolución de los parámetros pre y post descanso (Tabla 13).

Los efectos del descanso también fueron independientes de la intensidad de los episodios de peritonitis previos (medidos como número de días acumulados de inflamación peritoneal).

Tabla 13. Datos del transporte peritoneal pre y post descanso en el grupo de pacientes con fallo de membrana con y sin historia de peritonitis.

		Peritonitis previa (n=21)		No peritonitis (n=15)		Sig**
		Media ± DE	Sig*	Media ± DE	Sig*	
MTC-Cr (ml/min)	Pre	18,16 ± 3,66	0,026	11,45 ± 5,75	0,043	NS
	Post	15,82 ± 5,61		9,57 ± 3,03		NS
MTC-U (ml/min)	Pre	27,15 ± 5,01	0,043	21,57 ± 7,08	0,000	NS
	Post	23,82 ± 7,25		21,85 ± 4,75		NS
UF/4h (ml)	Pre	400,0 ± 118,0	0,001	306,6 ± 604,4	0,043	NS
	Post	576,7 ± 212,9		604,4 ± 175,1		NS
D/P-Cr	Pre	0,87 ± 0,07	0,006	0,86 ± 0,05	0,013	NS
	Post	0,82 ± 0,09		0,83 ± 0,06		NS

Abreviaciones: FM: fallo de membrana, MTC-U coeficiente de transferencia de masas de urea, MTC-Cr coeficiente de transferencia de masas de creatinina, D/P-Cr: relación dializado/plasma de creatinina, UF: ultrafiltración, Pre descanso peritoneal, Post descanso peritoneal, * comparación de valores pre y post descanso. ** comparación de valores entre grupos. Sig: significancia estadísticas (valor de p).

4.3.5.- Resultados a medio plazo: Durabilidad de los efectos de descanso peritoneal

En el grupo con FM, sólo cinco pacientes (13,88%) no pudieron continuar en DP, en tres casos los pacientes fueron transferidos de forma inmediata a HD por FM y en dos casos por trasplante renal, los restantes 31 pacientes (86,11%) continuaron en DP, por un tiempo medio de 24 meses (rango 8-130 meses), que fue similar al del grupo control que se mantuvo en la DP tras el descanso durante 19 meses (rango 3-76 meses) [NS].

Durante el periodo de seguimiento, en el grupo de FM once pacientes (30,55%) fallecieron, uno (2,77%) recibió un trasplante renal, tres (8,33%) continuaron en DP y dieciséis pacientes (44,44%) fueron transferidos a HD tras un período en DP de $37,48 \pm 34,15$ meses. En el grupo control 10 pacientes (20%) continuaron en DP, 12 (24%) fueron transferidos a HD, 17 (34%) trasplantados y 15 (30%) fallecieron.

6.3.- DISCUSION

En este capítulo hemos analizado los efectos del descanso peritoneal usando lavados con heparina sobre la función peritoneal en pacientes con fallo de membrana. El FUF es un problema grave que afecta al 36% de los pacientes tratados con DP por más de 4 años, siendo una de las principales causas de salida de la técnica y a largo plazo puede comprometer la supervivencia del paciente, al conducir al desarrollo de sobrehidratación y consecuentemente aumentar el riesgo de muerte cardiovascular de los pacientes (17).

De acuerdo con nuestros resultados, el descanso peritoneal es un método eficaz para revertir de forma completa o parcial el FUF tipo I. Hemos demostrado por primera vez en la literatura, que los efectos de este procedimiento son específicos para el FUF, debido a la ausencia de respuesta cuando se realiza en pacientes sin anomalías en transporte peritoneal.

El descanso peritoneal permite la recuperación funcional de la membrana peritoneal, el aumento del transporte de agua (UF) y la disminución de transporte de solutos, que se traducen en el incremento de la UF y la disminución del D/P-Cr y MTC-Cr tras el procedimiento. Además de sus efectos sobre la función peritoneal, otro beneficio importante que hemos observado, es la reducción en el uso de soluciones glucosadas en el grupo con fallo de membrana, fenómeno que no se observó en el grupo control. Como se ha mencionado previamente, la exposición a soluciones glucosadas es una de las principales causas del daño peritoneal inducido por la DP, y en el caso de los pacientes con FUF se establece

un círculo vicioso, porque la hiperpermeabilidad característica de este estado induce al mayor uso de soluciones hipertónicas de glucosa, que por otro lado contribuyen a aumentar los efectos tóxicos de estas sobre el peritoneo. Por lo cual este descenso en el uso de soluciones hipertónicas podría interpretarse como un indicativo indirecto de la utilidad del descanso para los pacientes con alteraciones en la función peritoneal.

La ausencia de respuesta en el grupo de control refuerza la idea de que el descanso ejerce efectos determinantes sobre los cambios morfológicos que tienen lugar en la membrana peritoneal de los pacientes con FUF. En la literatura se han comunicado experiencias similares en modelos animales de DP, por ejemplo Kim y cols. encontraron que en ratas, el descanso permitió la recuperación de la UF y redujo la permeabilidad y también a nivel anatómico se apreció disminución del engrosamiento del peritoneo parietal (81).

En 2005, Zareie y cols, observaron que los cambios inducidos en ratas tras la exposición crónica a DP se revierten tras el descanso, al observar una reducción en la angiogénesis en el mesenterio y en la fibrosis en el peritoneo parietal, con normalización de la respuesta de mastocitos inducida por la DP, así como la recuperación del daño severo inducido en la monocapa de células mesoteliales, que tras el descanso constituyen nuevamente una monocapa indemne, cuando se examina mediante microscopía electrónica (80).

En los seres humanos por su parte, el uso del descanso peritoneal para el tratamiento del FUF fue comunicado por primera vez en 1993 por nuestro grupo, en una experiencia con 25 descansos realizados en 16 pacientes, que mostraron

recuperación parcial de la UF y la disminución del MTC-Cr (76). Estos resultados fueron confirmados posteriormente por Rodrigues y cols, quienes comunicaron su experiencia con 12 descansos peritoneales, observando que un 66,6% se revirtieron los cambios en la función peritoneal, permitiendo a los pacientes continuar el tratamiento con DP, y sus resultados además sugirieron que la precocidad en la instauración del descanso tras el diagnóstico de FUF podría mejorar aún más los resultados (78).

En concordancia con esto, hemos encontrado en nuestra cohorte, al evaluar a un subgrupo de 20 pacientes con diagnóstico reciente de fallo de membrana, quienes presentaron una recuperación parcial del transporte de agua y de solutos tras el descanso; y compararlos con un subgrupo de pacientes con fallo de membrana antiguo diagnosticados con más de 6 meses de antigüedad, quienes mostraron una tendencia hacia la mejoría del transporte que no fue estadísticamente significativa. Esta diferencia en la respuesta al descanso que hemos observado entre los dos grupos en función al tiempo transcurrido tras el diagnóstico del FUF confirma que el tiempo es un factor determinante sobre la reversibilidad de las alteraciones en la función peritoneal. Los fenómenos que explican las diferencias observadas en la efectividad del descanso en función del tiempo pueden estar relacionadas con los cambios morfológicos que ocurren en el peritoneo humano, expuesto crónicamente a la DP a lo largo del tiempo, y que llevan finalmente al desarrollo del FUF. Estos cambios morfológicos se inicia con cambio en el fenotipo de las células mesoteliales (TMM) que hace que estas células adquieran capacidad para migrar y sintetizar altas cantidades del VEGF, y

todo esto conlleva al desarrollo de engrosamiento submesotelial y angiogénesis (39,137-138). La interrupción a tiempo del proceso de TMM de las células mesoteliales, permite detener y revertir el proceso. El descanso peritoneal representa la suspensión de la exposición continua a las soluciones de DP, que son las responsables de todos estos cambios antes descritos (39), y la recuperación del fenotipo epitelial por las células mesoteliales y la regeneración de la capa submesotelial son factores clave para la recuperación completa de la membrana. Por lo tanto, realizar este procedimiento a tiempo es probablemente la clave para asegurar la reversibilidad de los cambios funcionales presentes en las primeras etapas del FUF, en las cuales existe una vasodilatación inducida por el VEGF, pero probablemente aún no exista neoformación capilar. Una vez establecida la angiogénesis, es mucho menos probable que alguna de estas medidas, como el descanso, puedan ser eficaces.

Nuestros resultados también muestran que los descansos peritoneales sucesivos son eficaces, ya que permiten la recuperación de la UF y del transporte de solutos, independientemente del número de descansos realizados previamente.

Una de las mayores ventajas de este procedimiento, es que la recuperación funcional del peritoneo en estos pacientes con fallo de membrana, les permitió permanecer en DP durante un tiempo medio similar al de la cohorte de pacientes controles. Esto sugiere que el descanso puede influir sobre la supervivencia de la técnica, ya que al ser el FUF el responsable de un 4-12% de

la transferencia a hemodiálisis, el uso de los descansos en su tratamiento podría prolongar la vida de los pacientes en DP y evitar salidas prematuras de la técnica.

Otro punto importante de este estudio, se refiere a los posibles beneficios de la realización de lavados con heparina durante los descansos, quedando por resolver si parte de los efectos positivos que hemos observado en nuestros pacientes podrían estar en relación a su uso.

La heparina además de sus efectos anticoagulantes clásicos, posee propiedades antiangiogénicas y antiinflamatorias directas y es capaz de inhibir la trombina y la deposición de fibrina (139). Se utiliza comúnmente en pacientes en DP durante los episodios de peritonitis, cuando se observa fibrina en el efluente peritoneal. Debido a sus propiedades anti-inflamatorias y anti-angiogénicas, se ha propuesto que la heparina podría ser útil en revertir algunos de los cambios inducidos por la DP a largo plazo. Esta hipótesis ha sido evaluada en algunos estudios en ratas, en donde se apreció que la adición de heparina de bajo peso molecular (HBPM) a los líquidos de DP en una sola administración fue capaz de reducir la activación de complemento y la coagulación (140), pero otros estudios en modelos de ratas donde se realizaron experimentos con exposición repetida a los líquidos de DP no se han podido demostrar beneficios (141) o sólo mostraron una leve mejoría en la capacidad de UF que desapareció con el tiempo (142). Más aún, los estudios en seres humanos, han demostrado que la heparina es capaz de disminuir los niveles de productos finales de la glicosilación avanzada (143), pero las evidencias existentes sobre los beneficios del uso de heparina y sus efectos sobre el transporte peritoneal son contradictorios. Sjoland y cols,

emplearon tizanparina intraperitoneal (HBPM) en 11 pacientes en DP y encontraron una reducción del D/P-Cr y una reducción no significativa de la UF (144), en cambio recientemente, nuestro grupo ha encontrado que la administración intraperitoneal de bemiparina, otra HBPM, no mejoró la función peritoneal en pacientes con fallo de membrana peritoneal, aunque si se apreció una mejoría de la UF que estuvo limitada en el tiempo, ya que aumentó significativamente en la semana 8, pero esta diferencia desapareció en la semana 16 (145). Debido a lo contradictorio de los hallazgos, en la actualidad consideramos que se requieren de nuevos estudios sobre este tema, que respondan adecuadamente a esta hipótesis.

Por último y como conclusión, el descanso peritoneal con lavados intermitentes con heparina en pacientes con fallo de membrana (fallo de ultrafiltración o alto transporte peritoneal) conduce a la regresión parcial o completa del estado hiperpermeabilidad característico y cuando se realiza en pacientes sin alteraciones funcionales, no se aprecia ninguna modificación en la función peritoneal. La respuesta a este procedimiento es independiente del número de descansos realizados previamente y la precocidad de instauración del descanso tras el diagnóstico del fallo de membrana es un determinante importante de los resultados clínicos.

7.- CAPÍTULO 4. ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LOS PACIENTES CON PERITONITIS ESCLEROSANTE ENCAPSULANTE (PES) Y ESTADOS PROPENSOS A PES.

7.1.- PACIENTES Y METODOS:

7.1.1.- Sujetos del estudio:

En el presente capítulo de esta tesis se incluyeron a todos los pacientes que iniciaron DP en nuestra unidad entre enero de 1980 y enero del 2012 (n= 679). Los criterios de inclusión fueron: edad mayor a 18 años y cumplir con los criterios para el diagnóstico de PES o propensos a PES (serán expuestos mas adelante).

7.1.2.- Diseño del Estudio:

Es un estudio observacional, longitudinal y de cohortes retrospectivo que se efectuó completando un registro por paciente con datos basales y de seguimiento, que fueron recolectados a partir de los registros médicos.

Entre los datos basales se incluyeron los datos de filiación y administrativos como el nombre, número de historia, fecha de entrada en el programa y fecha de nacimiento; datos clínicos, como la edad al inicio de DP, el sexo, la causa de ERC, la presencia o no de DM y la modalidad de DP (DPA o DPCA); y por ultimo datos de función peritoneal provenientes de la primera cinética disponible del paciente (D/P-Cr, MTC-Cr, MTC-U y UF/4h).

El periodo de seguimiento abarcó desde la entrada en el programa de DP hasta el momento en que ocurrió alguno de los siguientes eventos: muerte del paciente o pérdida de seguimiento, en el caso de no haber ocurrido ninguno de estos eventos los pacientes fueron seguidos hasta la fecha de censura (registrándose el estado del paciente en el momento de finalización como: trasplantado, en HD o en DP). La fecha en que el investigador realiza la revisión fue el 31 de enero de 2012.

Durante el seguimiento se recolectaron los siguientes datos:

- Historia en DP: peritonitis previas (si/no), numero de episodios, numero de días de inflamación peritoneal, uso de soluciones glucosadas y de extraneal.
- Datos de función peritoneal: se recogen datos de la cinética peritoneal disponible mas próxima a la fecha del diagnostico (D/P-Cr, MTC-Cr, MTC-U y UF/4h).
- Datos en relación al diagnostico de PES y de propensos a PES: se registro la fecha del diagnostico y se evaluó la presencia de síntomas clínicos y las pruebas complementarias, como: la tomografía abdominal computarizada (TAC) o la ultrasonografía abdominal (US) realizadas al momento del diagnostico. Se evaluó la presencia de sobreexposición a soluciones glucosadas y la presencia de FUF o AT al momento del diagnostico. En aquellos casos en que se realizo alguna intervención quirúrgica como adhesiolisis o laparotomía, se obtuvo la descripción macroscópica de los hallazgos, así como en los casos de necropsia. Se registro el tratamiento recibido, ya sea de tipo medico, incluyendo los inmunosupresores y/o tamoxifeno y el tiempo de su administración; el

tratamiento quirúrgico: tipo laparotomía y/o adhesiolisis y por ultimo el nutricional, ya sea nutrición enteral o parenteral total. Igualmente se registraron los cambios de técnica (paso a HD o Tx renal), la fecha y el motivo.

7.1.3.- Métodos:

I. Diagnostico de PES:

Siguiendo las directrices de la Sociedad Internacional de DP, publicadas en el año 2009 (100), se realizo el diagnostico de PES en aquellos pacientes con (1) Síntomas clínicos de tipo gastrointestinal asociado a grados variables de reacción inflamatoria sistémica, (2) Cambios en la función peritoneal (tales como AT o FUF diagnosticados por PET), (3) Hallazgos radiológicos en el TAC y/o US abdominal (como esclerosis, calcificaciones, engrosamiento peritoneal o encapsulamiento de los intestinos) y (4) Presencia de criterios anatómicos en los casos de laparotomía o necropsia (como adherencias, calcificaciones y/o encapsulamiento) [100]. La presencia de síntomas clínicos altamente sospechosos de PES debían estar confirmados por hallazgos radiológicos y/o anatomo-patológicos.

Se registro el tratamiento recibido por estos pacientes que podía incluir adhesiolisis quirúrgica, interrupción de la DP, el tamoxifeno y/u otras drogas inmunosupresoras, todos estos prescritos de acuerdo al juicio del médico tratante.

Se calculo la incidencia de casos de PES a partir del total de la población estudiada y según las décadas de observación, con la finalidad de determinar la presencia de cambios en la incidencia a lo largo de las mismas.

II. Diagnostico de pacientes propensos a PES:

Para el diagnostico de los pacientes propensos a PES fue necesario reunir dos o más de las siguientes condiciones: 1) Tiempo en DP superior a tres años, 2) Historia de peritonitis recurrente o grave (esta última se refiere a todos los episodios que requieren la retirada del catéter secundaria a la infección, en condiciones de inflamación activa), 3) Presencia de FUF adquirido o AT peritoneal, 4) Sobreexposición a soluciones glucosadas con alto contenido de PDGs (pacientes con pobre control de volumen en condiciones de uso universal de glucosa 2,27% o superior), y 5) Presencia de hemoperitoneos graves o de repetición. Estos criterios se aplicaron desde la década de 1990 y específicamente después de 1997, por lo cual todos los pacientes en situación de riesgo (propensos a PES) en la era previa no fueron identificados.

Se calculó la prevalencia de pacientes propensos a PES, teniendo en cuenta todos los pacientes que iniciaron PD después del año 1997 (n = 379).

Se registro el tratamiento recibido por estos pacientes que podía incluir discontinuación de la DP (de acuerdo a la situación clínica del paciente y a las posibilidades de transferencia), el tamoxifeno administrado por vía oral (20 mg/12 horas durante 12 meses) y otras drogas inmunosupresoras, como los esteroides, que se administraron en casos de presunta inflamación, durante periodos variables de tiempo, a juicio del medico tratante.

III. Evaluación del transporte peritoneal:

Se evaluó mediante la cinética peritoneal o PET (la metodología empleada está ampliamente detallada en el apartado de métodos generales). Los datos de función peritoneal (MTC-U, MTC-Cr, D/P-Cr, UF/4h) se recogieron a partir de PET mas próximo al diagnostico de PES o propensos a PES. Se valoraron los cambios en la función peritoneal con respecto a los datos de la cinética basal de cada paciente y se identificaron aquellos con criterios de FUF o AT (ver definición en sección de métodos generales).

7.1.4.- Análisis Estadístico:

La metodología empleada para la expresión de datos y la estadística inferencial se describe en el apartado de métodos generales.

7.2.- RESULTADOS

7.2.1.- Análisis Descriptivo:

Nuestra población de DP durante el período descrito de 1980 a 2013, comprendió 679 pacientes, entre los cuales se identificaron 20 casos diagnosticados de PES y 14 de propensos a PES. Esto representa una prevalencia general de PES en nuestra unidad en estos 30 años del 2,9%, que ha disminuido a lo largo de estas tres décadas desde 5,6% en la década de 1980-1990, a 3,9% en 1991-2000 y 0,3% en los últimos años (2001-2010). La prevalencia de pacientes propensos a PES, calculada desde 1997 (época cuando se comenzó a reconocer a este subgrupo de pacientes) fue de 3,69%.

7.2.2.- Características de los pacientes diagnosticados de PES:

Se identificaron 20 casos de PES en nuestra cohorte de pacientes, de los cuales 70% fueron mujeres, con una edad media de 50,2 años (Tablas 14 y 15). De estos pacientes, 10 iniciaron DP en nuestra unidad en la primera década (1980-1990), 9 en la segunda década (1991-2000) y uno en la tercera década (2001-2010) de nuestro estudio. Diecisiete pacientes (85%) tuvieron algún episodio de peritonitis y el tiempo medio en DP fue de 77,96 meses (44,36 a 102,7).

Todos los pacientes presentaron síntomas clínicos sugestivos de PES, y el diagnóstico se confirmó en 12 pacientes (60%) debido a la presencia de anomalías en el TAC, en otros 12 casos (60%) por hallazgos macroscópicos en la

laparotomía, un caso por hallazgos en el US y dos casos (10%) fueron confirmados por los resultados de la necropsia. Al momento del diagnóstico, 10 pacientes (50%) habían sido transferidos a HD, 8 (40%) se encontraban en DP y dos (10%) habían sido trasplantados (Tabla 15).

Tabla 14. Datos demográficos y de función peritoneal de los pacientes diagnosticados de PES y los propensos a PES.

	Propensos a PES (n=14) N casos (%)	PES (n=20) N casos (%)	Sig.
Edad (años)	42,02 ± 21,46	50,22 ± 16,44	NS
Sexo (femenino)	5 (37,5%)	14 (70%)	NS
DM	1 (7,1%)	2 (10%)	NS
Modalidad de DP (DPCA)	5 (37,5%)	13 (65%)	NS
Tiempo en DP (meses)	37,88 (24,76-51,45)	77,96 (44,36-102,7)	0,002
MTC-U basal (n=39)	22,18 ± 7,07	23,31 ± 7,85	NS
MTC-Cr basal (n=39)	10,73 ± 5,67	11,45 ± 5,75	NS
UF/4h basal (ml) (n=39)	666,43 ± 350,9	808,33 ± 362,28	NS
D/P-Cr basal (n=39)	0,70 ± 0,11	0,72 ± 0,11	NS
MTC-Cr final (n=36)	19,49 ± 4,84	20,36 ± 6,27	NS
MTC-Cr final (n=36)	11,46 ± 3,09	12,02 ± 3,58	NS
UF/4h final (ml) (n=34)	185 ± 379,36	400,88 ± 290,95	NS
D/P-Cr final (n=36)	0,72 ± 0,16	0,76 ± 0,08	NS
Peritonitis	14 (100%)	17 (85%)	NS
Días acumulados de peritonitis	7 (5-14)	17 (10-21)	0,015
Episodios de peritonitis	2,21 ± 2,15	3,35 ± 3,1	NS
Tiempo de seguimiento (meses)	54,05 (11,9-87,04)	30,91 (4,6-68,75)	NS

Abreviaciones: PES: peritonitis esclerosante encapsulante; DP: diálisis peritoneal, DPCA: diálisis peritoneal continua ambulatoria; DM: Diabetes mellitus, MTC-U: coeficiente de transferencia de masas de urea, MTC-Cr: coeficiente de transferencia de masas de creatinina, D/P-Cr: relación dializado/plasma creatinina, UF: ultrafiltración, Sig: significancia estadística (valor de p), NS: no significativo.

Al evaluar los datos función peritoneal basales con los del momento del diagnóstico, se observó que 9 pacientes (45%) habían desarrollado FUF y 10 (50%) alto transporte. Además se observó que para el momento del diagnóstico, los pacientes presentaban en el PET una UF significativamente inferior con respecto a los datos basales ($808,3 \pm 362,3$ vs $400,9 \pm 290,9$, $p = 0,002$). Al evaluar el resto de los parámetros de función peritoneal, no se encontraron diferencias significativas.

Se observó el desarrollo de complicaciones relacionadas a PES, tales como obstrucción intestinal [7 (35%)] y perforación del intestino delgado [4 (20%)], que requirieron tratamiento quirúrgico y tras el diagnóstico de PES, los 8 pacientes que se encontraban en DP fueron transferidos a HD.

Con respecto al tratamiento, 10 pacientes (50%) recibieron tamoxifeno (40 mg por día), 10 (50%) nutrición parenteral, dos (10%) prednisona (10 mg por día) y un caso recibió adicionalmente azatioprina. El tamoxifeno fue administrado por un tiempo medio de 12 meses (5,5-22). Dos pacientes (10%) requirieron adhesiolisis y uno de ellos falleció tras el procedimiento. Tras el diagnóstico de PES, los pacientes fueron seguidos durante una mediana de 30,91 meses (4,6 a 68,75), al final de los cuales cinco (25%) seguían vivos, 14 (70%) fallecieron y un paciente fue perdido durante el seguimiento. Cinco (25%) exitus estaban relacionados a la PES, tres pacientes murieron inmediatamente después de la cirugía intraabdominal y dos debido a complicaciones intestinales.

Tabla 15. Características de los pacientes diagnosticados de PES: Criterios diagnósticos, tratamiento y seguimiento.

Pac	Sexo	Edad (años)	Tiempo en DP (meses)	Status al diagnóstico	Peritonitis (N)	SEG	Síntomas	Hallazgos en el TAC o US	Laparotomía	Tratamiento	Seguimiento
E1	F	50	245	Tx	6	SI	Presentes	Calcificaciones y engrosamiento peritoneal	No	No	En HD
E2	F	34	66	HD	3	SI	Presentes, hemoperitoneos	Dilatación intestinal, y loculación	Si. Obstrucción intestinal	No	Exitus (CV)
E3	M	75	118	HD	8	SI	Presentes, hemoperitoneos	TAC normal	Si. Obstrucción intestinal	No	Exitus (infecciosa)
E4	F	32	80	DP	4	SI	Presentes, hemoperitoneos	Calcificaciones y engrosamiento peritoneal	No	HD, Tamoxifeno	En HD
E5	F	60	126	DP	1	No	Presentes	Calcificaciones y engrosamiento peritoneal	Si. Obstrucción intestinal	HD, Tamoxifeno	En HD
E6	F	75	44	DP	2	SI	Presentes	Dilatación intestinal, y loculación	No	HD	Exitus (infecciosa)
E7	F	53	103	Tx	5	SI	Presentes	Dilatación intestinal, calcificaciones y engrosamiento peritoneal	Obstrucción intestinal Adhesiolisis.	Tamoxifeno	Trasplantado
E8	M	32	91	HD	0	SI	Presentes	ND	Si. Obstrucción intestinal	Prednisona, Azatioprina, Tamoxifeno	Exitus post cirugía
E9	F	31	88	DP	3	SI	Presentes, hemoperitoneos	Adherencias intestinales y engrosamiento peritoneal	No	HD, Tamoxifeno	Exitus (CV)
E10	M	59	128	HD	13	ND	Presentes	Adherencias y dilatación intestinal moderada	Si. Perforación y fistula intestinal	No	Exitus post cirugía
E11	M	50	66	HD	5	SI	Presentes	Adherencias intestinales y engrosamiento peritoneal	No	No	Exitus (Otras causas)
E12	F	58	37	DP	2	SI	Presentes	ND	Si. Perforación intestinal	HD	Perdido para el seguimiento
E13	M	69	102	DP	4	SI	Presentes	Adherencias intestinales y engrosamiento peritoneal	Si. Perforación intestinal	HD, Tamoxifeno	Exitus (CV)
E14	F	54	75	HD	5	SI	Presentes	ND	Yes.	No	Exitus (Complicaciones intestinales)
E15	F	54	18	DP	3	SI	Presentes	ND	Si. Perforación intestinal	HD	Exitus (CV)
E16	F	20	39	HD	2	SI	Presentes	Dilatación intestinal y engrosamiento peritoneal	No	Tamoxifeno	Trasplantado
E17	F	40	46	HD	0	SI	Presentes	ND	Si. Adhesiolisis	Prednisona Tamoxifeno	Exitus (Otras causas)
E18	F	44	73	HD	3	SI	Presentes	Adherencias intestinales y engrosamiento peritoneal	Si. Colecistitis perforada	Tamoxifeno	Exitus (CV)
E19	F	39	153	HD	0	SI	Presentes	Engrosamiento peritoneal	No	Tamoxifeno	Exitus (Complicaciones intestinales)
E20	M	78	15	DP	3	SI	Presentes	ND	Si. Obstrucción intestinal	HD	Exitus post cirugía

Abreviaciones: Pac: paciente, M: masculino, F: femenino, ND: No datos disponibles, HD: Hemodialisis, TAC: tomografía axial computerizada, US: ultrasonido, N: Numero de episodios de peritonitis, CV: cardiovascular, SEG: sobreexposición a glucosa.

7.2.3.-Características de los pacientes propensos a PES:

Catorce pacientes fueron clasificados como propensos a PES (Tabla 14 y 16). La edad media al diagnóstico fue de $50,2 \pm 16,4$ años, y cinco pacientes (37,5%) eran mujeres. De estos pacientes, seis iniciaron DP en nuestra unidad en la segunda década (1991-2000) y ocho en la tercera década (2001-2010).

Todos los pacientes cumplieron al menos dos criterios para ser clasificados como propensos a PES y el 71,4% presentaron más de dos criterios (Tabla 16). Entre los criterios evaluados encontramos que: 11 pacientes (78,6%) presentaron FUF y/o AT, 4 (28,6%) presentaban hallazgos anormales en el TAC o US, 11 (78,6%) sobreexposición a soluciones glucosadas, 2 (14,3%) hemoperitoneo graves de repetición, 9 (64,28%) tenían historia de peritonitis graves y 8 (57,14%) tenían un tiempo en DP mayor a tres años.

La mediana del tiempo en DP fue 37,88 meses (24,76 a 51,4) y todos los pacientes sufrieron al menos una peritonitis con una mediana de $2,21 \pm 2,15$ episodios. Nueve pacientes requirieron la retirada del catéter peritoneal debido a peritonitis grave, y sólo dos regresaron a DP tras la retirada.

Ningún paciente presentó síntomas sugestivos de PES, aunque dos de ellos (14,3%) presentaron un cuadro de obstrucción intestinal y un caso (7,1%) de perforación del intestino delgado. Al analizar los datos de función peritoneal, los pacientes propensos a PES mostraron una UF significativamente menor ($666,43 \pm 350,9$ vs $185 \pm 379,36$; $p = 0,002$) al comparar las cinéticas basales y momento del diagnóstico. Al evaluar el resto de los parámetros de función peritoneal no se encontraron diferencias significativas.

Tabla 16. Características clínicas de los pacientes propensos a PES.

Pac	Sexo	Edad (años)	Tiempo en DP (meses)	SEG	Peritonitis (N/severidad)/ hemoperitoneos	Pruebas de función peritoneal	Hallazgos en el TAC o US	Tratamiento	Seguimiento
1	F	62	80	Si	7. Graves	Normal	TAC: adherencias abdominales	Tamoxifeno	Trasplante, Perdido el seguimiento
2	F	34	120	Si	1. Moderada	Normal	TAC: adherencias, ascitis loculada	Prednisona Azatioprina Tamoxifeno	Hemodiálisis, Perdido el seguimiento
3	M	53	14	Si	1. Grave	FUF grave	TAC: adherencias abdominales	Tamoxifeno	Trasplante
4	M	22	59	Si	No. Hemoperitoneos graves de repetición	FUF grave	US: adherencias abdominales. Engrosamiento peritoneal parietal.	Tamoxifeno	Hemodiálisis
5	M	24	22	Si	3. Graves	FUF	No	Tamoxifeno Prednisona	Hemodiálisis
6	M	47	40	Si	1. Leve	No FUF. AT	No	Tamoxifeno	Exitus (Cardiovascular)
7	F	20	6	Si	1. Grave	Normal	No	Tamoxifeno Prednisona	Hemodiálisis
8	M	20	37	No	1. Leve. Hemoperitoneos de repetición	FUF	No	Tamoxifeno	Hemodiálisis
9	M	21	33	Si	2. Leves	FUF y AT	No	Tamoxifeno Prednisona	Trasplante
10	M	22	30	No	1. Grave	FUF	No	Tamoxifeno Prednisona	Hemodiálisis
11	M	77	39	Si	5. Graves	FUF	No	Tamoxifeno	Exitus (Infecciosa)
12	M	44	49	Si	1. Leve	FUF + AT	No	Tamoxifeno	Exitus (Infecciosa)
13	F	75	48	Si	1. Leve	FUF	TAC: adherencias y engrosamiento del peritoneal parietal.	Tamoxifeno	Exitus (Infecciosa)
14	F	65	26	No	1. Grave	FUF	No	Tamoxifeno	Exitus (Neoplasia)

Abreviaciones: Pac: paciente; M: masculino, F: femenino, DP: diálisis peritoneal, SEG: sobreexposición a glucosa, TAC tomografía axial computarizada, US ultrasonido, N numero de episodios de peritonitis, FUF fallo de ultrafiltración, AT alto transporte.

Tras el diagnóstico, 9 pacientes propensos a PES (64,3%) fueron transferidos a HD, mientras que 5 (35,7%) se mantuvieron en DP, por un tiempo medio de 11 meses (rango 3-36). Todos los pacientes [14(100%)] recibieron tratamiento con tamoxifeno vía oral (20mg/12h) durante una mediana de 12 meses (6,75-20,25), 5 pacientes (35,7%) recibieron adicionalmente prednisona y uno fue tratado con azatioprina (7,14%).

La mediana de seguimiento fue de 54,05 meses (11,9-87,04). Al final del seguimiento 5 pacientes (35,7%) fallecieron, 7 (50%) se encuentran vivos y 2 (14,3%) fueron perdidos durante el seguimiento (Tabla 16). Durante este periodo de seguimiento, ninguno de los pacientes desarrolló PES.

7.2.4.- Comparación entre los casos de PES y de propensos a PES

Al comparar las características basales y clínicas de los pacientes PES y los propensos a PES no encontramos diferencias significativas (Tabla 14), aunque la mediana del tiempo en DP fue significativamente mayor en los pacientes diagnosticados de PES (37,88 vs 77,96 meses; $p = 0,002$) y el número de días acumulados inflamación peritoneal también fue mayor (7 vs 17 días; $p = 0,015$), sin encontrarse diferencias en el número de episodios de peritonitis. Al analizar la mortalidad global de ambos grupos no encontramos diferencias, aunque en el grupo de pacientes con PES un 25% de los exitus ocurrieron en relación a complicaciones en el curso de la enfermedad, a diferencia del grupo de pacientes propensos a PES, donde no se registro ningún exitus debido a esta causa.

7.3.- DISCUSIÓN

En el presente estudio, hemos evaluado la incidencia de casos de PES en nuestro centro, desde 1980, siendo hasta el momento la experiencia más amplia comunicada en la literatura en España.

Durante el transcurso de este período hemos aprendido sobre esta entidad, comenzando con la experiencia inicial, cuando aún no estaba definida ni existían criterios para su diagnóstico y el desenlace en muchos casos fue grave y podía conllevar a la muerte del paciente; lo que nos condujo posteriormente a la identificación de lo que hemos llamado estados propensos a PES. Esta identificación comenzó durante la segunda década de funcionamiento de nuestra unidad y se puso en práctica plenamente durante la tercera década, en la que instituímos el tratamiento profiláctico con el tamoxifeno.

La ausencia de marcadores específicos que permitan predecir el desarrollo de esta entidad debido a su complejidad, nos ha obligado identificar a los pacientes en base al contexto clínico y a la adecuada y oportuna interpretación de las pruebas de función peritoneal.

7.3.1.- Sobre la experiencia con pacientes con PES

Nuestra incidencia global de este problema es similar a la descrita en la literatura, veinte pacientes (2,9%) presentaron hallazgos consistentes con PES. La experiencia con estos casos nos condujo a la hipótesis de que la PES no sólo se asocia con períodos prolongados en DP, sino también con la década en la que se llevó a cabo la DP, y que estos dos factores parecen ser los

principales determinantes de la prevalencia de este proceso en nuestra cohorte, donde la incidencia disminuyó desde 5,6% en la primera década hasta 3,9% en la segunda y 0,3% en la tercera. Las causas que explican la disminución en la incidencia, parecen estar poco relacionadas con los efectos de las nuevas soluciones biocompatibles introducidas durante la tercera década, siendo más plausible que nuestro abordaje terapéutico y profiláctico haya influido sobre la historia natural de algunos estados propensos a PES.

7.3.2.- Sobre la experiencia con los pacientes propensos a PES

Un aspecto novedoso del presente estudio es la identificación de los pacientes propensos a desarrollar PES. A pesar de que la historia natural de PES no es bien conocida, y no existen en la actualidad hallazgos clínicos, radiológicos o pruebas bioquímicas que permitan realizar un diagnóstico precoz, existen una serie de factores, como el tiempo prolongado en DP, la sobreexposición a la soluciones glucosadas, la edad joven y los episodios de peritonitis graves o recurrentes, que contribuyen a su desarrollo, y ofrecen una oportunidad para la intervención preventiva (89,146-148). Se cree que sobre una membrana peritoneal previamente lesionada, la suma de nuevas agresiones menores como las peritonitis, los hemoperitoneos y las cirugías también puede desencadenar la PES (149).

Al comparar las características clínicas de los pacientes propensos a PES frente a los diagnosticados de PES, estas resultaron similares. Si bien es cierto que el grupo de pacientes propensos a PES presentó un tiempo en DP inferior y un menor número de días acumulados de inflamación peritoneal, aunque con un número similar de episodios de peritonitis. Este grupo fue

seguido durante su permanencia en DP, y después de ser transferidos a HD o trasplantados, por una mediana de tiempo de $56,3 \pm 46,4$ meses y durante este período no se diagnosticó ningún caso nuevo de PES entre este grupo de pacientes.

Estos pacientes presentaron alteraciones en el transporte peritoneal que se tradujeron en una disminución significativa de la capacidad de UF al momento del diagnóstico al compararlo con los datos al inicio de DP. Además 9 pacientes (45%) presentaban FUF y 10 (50%) AT adquirido. A pesar de que estudios previos han demostrado que las alteraciones en el transporte de solutos y agua no son útiles para la identificación de pacientes en situación de riesgo o para el diagnóstico de PES (90,92,97), existe evidencia que sostiene que una vez diagnosticado el FUF, continuar en DP aumenta el riesgo de desarrollar PES (97).

La progresión desde el FUF hasta el desarrollo de PES puede ser desencadenado por continuar en DP, perpetuando la exposición de la membrana peritoneal a pequeñas agresiones. Incluso en los pacientes con FUF, un mayor uso de soluciones glucosadas, requeridas para lograr una UF aceptable en estos casos, pueden ser el factor determinante *per se* del salto hacia el desarrollo de PES.

Nuestro grupo previamente planteó la hipótesis de que la TMM de las células mesoteliales (CM) y los síndromes de esclerosis peritoneal, incluida la PES, podrían ser parte del mismo proceso patogénico. Nuestros estudios mostraron que la cantidad de CMs transdiferenciadas a partir del efluente peritoneal se correlacionan con eventos clínicos, como el número de días la inflamación peritoneal, hemoperitoneos y peritonitis, así como con datos de la

función peritoneal, incluyendo baja capacidad de UF e incrementos en el transporte de solutos. En las biopsias peritoneales aisladas, la TMM se correlaciona con fibrosis peritoneal y angiogénesis. El proceso patogénico que lleva al desarrollo de PES no está claramente establecido, una posibilidad es que la TMM induzca un mecanismo de fibrosis que perpetuado en el tiempo conlleve al desarrollo de PES (93). Los estudios histológicos de biopsias peritoneales han puesto de manifiesto diversos fenotipos de PES, que van desde fibrosis grave hasta el aumento de la inflamación, los cuales podrían representar diferentes etapas de la misma enfermedad (150), y en algunas series de casos publicadas recientemente se sugiere que es poco probable que los hallazgos histológicos puedan predecir la evolución de los pacientes (151) .

7.3.3.- Sobre el abordaje de los casos propensos a PES y de PES

No existen en la actualidad estudios aleatorizados controlados que aporten evidencia que permita guiar el tratamiento de PES, únicamente existen comunicaciones de series de casos que sugieren que los esteroides y el tamoxifeno pueden ayudar (108-111). Nuestros 14 pacientes propensos a PES fueron seguidos de cerca y tratados con tamoxifeno. Algunos pacientes también recibieron inicialmente esteroides, de acuerdo con la decisión del médico tratante y sobre todo en casos post-inflamatorios. En nuestro centro, también el 50% de los pacientes diagnosticados de PES recibieron este agente, y aunque se describe en la literatura su asociación con un mayor riesgo de eventos tromboembólicos y de cáncer endometrial, el tamoxifeno en nuestra cohorte de pacientes fue bien tolerado y sólo un paciente desarrolló trombocitopenia leve que respondió al ajuste de la dosis. Este fármaco es un

estrógeno sintético que es eficaz en el tratamiento de enfermedades fibróticas, tales como la fibrosis retroperitoneal idiopática, debido a su efecto sobre el TGF- β 1 (107-112). Estudios experimentales realizados por nuestro grupo, han demostrado recientemente que el tamoxifeno es capaz de detener la TMM inducida por el TGF- β 1, induciendo la preservación de la expresión de E-cadherina. También en el modelo experimental con ratones, se demostró que la TMM progresa en paralelo con el incremento en el grosor de la membrana y que el uso del tamoxifeno redujo significativamente el grosor peritoneal, la angiogénesis, la invasión de la zona de compacta por células mesoteliales mesenquimales y mejoró la función peritoneal. El tamoxifeno también redujo los niveles de VEGF en el efluente peritoneal, lo que demuestra su utilidad como una opción terapéutica para la fibrosis peritoneal, y su efecto protector mediado a través de la modulación del proceso de TMM (38).

Otras series de casos pequeñas también han confirmado los efectos positivos del tamoxifeno en el tratamiento en los pacientes con PES (109-11). Un estudio realizado en población holandesa mostró una disminución en la mortalidad de los pacientes tratados con tamoxifeno (109). Nuestra experiencia global en el uso empírico y profiláctico del tamoxifeno fue previamente evaluada en el año 2003, con 14 pacientes afectados. Cuando se comparó la supervivencia de estos paciente con PES en función al tratamiento con tamoxifeno, se encontró una mortalidad significativamente más baja (22% vs 71%, $p = 0,03$) en los pacientes que recibieron este fármaco (152). Después de esta experiencia, hemos identificado de forma sistemática a aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar PES, ya sea por FUF y/o grave peritonitis, y empezamos a administrarles tratamiento profiláctico con tamoxifeno durante al

menos un año. Es plausible que en estos pacientes propensos a PES, la suma de los efectos anti-fibróticos del tamoxifeno, una estrecha vigilancia y la transferencia oportuna a HD (cuando esté indicado), podrían interrumpir la cascada fisiopatológica de eventos que conducen en última instancia al desarrollo de PES.

Consideramos que estudios adicionales de casos y controles son necesarios para evaluar el papel del tamoxifeno en la prevención de la PES. La identificación de marcadores que permitan predecir su desarrollo es también necesario, en este sentido algunos estudios están actualmente en curso con la finalidad de buscar marcadores en el efluente de peritoneal mediante el uso de la genómica, la proteómica y la metabolómica. El uso de las nuevas soluciones biocompatibles podría contribuir a la preservación de la función de la membrana peritoneal y disminuir la incidencia de PES en el futuro (150).

Por último y como conclusión, la PES es una complicación grave de la DP, que requiere de alta sospecha para permitir el diagnóstico y la intervención de forma precoz, siendo recomendable el tratamiento en centros de referencia especializados. La identificación de los pacientes propensos a desarrollar PES podría ayudar a evitar su progresión y en estos casos el tamoxifeno podría ser útil.

8.- DISCUSIÓN GENERAL

La diálisis peritoneal (DP) es una técnica de tratamiento renal sustitutivo empleada universalmente, que se basa en la eliminación del exceso de productos de desecho y agua usando la membrana peritoneal como un filtro de diálisis.

En los últimos 30 años, el foco de la investigación en DP ha cambiado desde los temas relacionados con la técnica y el establecimiento de guías clínicas hasta la resolución de problemas complejos que involucran la biología de la membrana peritoneal. Hasta mediados de 1980, los líquidos y los dispositivos de acceso de diálisis tuvieron que ser desarrollados junto con los procedimientos clínicos y por lo tanto, el foco se dirigió principalmente a la eficacia del tratamiento y al control de las infecciones. Después de ese período es cuando se publican los primeros artículos de investigación sobre los efectos de la incompatibilidad de las soluciones y su repercusión sobre la membrana peritoneal.

Estos estudios han arrojado luz sobre los efectos de la DP a largo plazo. El deterioro funcional progresivo de la membrana peritoneal que se observa tras 3-4 años en DP, es debido a la exposición prolongada a las soluciones de diálisis con elevadas concentraciones de PDGs. El desarrollo de trastornos en el transporte peritoneal, como el FUF limitan la supervivencia de la técnica y más aun pueden llevar a situaciones clínicas complejas como la PES, que comprometen la vida del paciente. En este sentido, ciertas estrategias pueden actuar a diferentes niveles del proceso patogénico, para detener o revertir las alteraciones generadas por la DP a largo plazo como el descanso peritoneal, o

para minimizar o evitar las lesiones como el uso de soluciones biocompatibles con bajas concentraciones de PDGs.

Estas estrategias se han desarrollado en años recientes y en esta tesis, hemos intentado resumir la experiencia de nuestro programa de DP en el Hospital Universitario la Paz durante 30 años, tras la introducción de importantes cambios en las estrategias de diagnóstico, tratamiento y en la introducción de nuevos avances tecnológicos.

De tal manera, que nuestro primer objetivo fue determinar la supervivencia del paciente y de la técnica en DP a lo largo de todo el periodo de observación y de acuerdo a las décadas y evaluar la presencia de diferencias entre las mismas que reflejen la influencia del aprendizaje y de la capacidad de innovación en la técnica.

Nuestros resultados indican que a lo largo de estas tres décadas, hemos presenciado un aumento progresivo en la incidencia de pacientes, como resultado del mayor empleo de la DP como técnica de elección en el tratamiento de la ERC, así como de su empleo como alternativa en el tratamiento de pacientes tras el trasplante renal fallido o la transferencia desde HD.

Es importante destacar que a diferencia de lo que comúnmente se cree, la transferencia a HD no es la principal causa de salida de la técnica y esta se ha mostrado estable durante las tres décadas, no así el trasplante renal que es la principal causa de salida en nuestra unidad, mostrando un incremento progresivo a lo largo de las tres décadas, hasta llegar a representar un 40% de las causas de salida de la técnica.

En cuanto a la mortalidad de nuestros pacientes, hemos sido testigos de una disminución progresiva a lo largo de las tres décadas, que se traduce en una mejoría en la tasa de supervivencia del paciente en la última década. Consideramos que ciertos factores como la mejor selección de los pacientes, la experiencia propia del centro en la técnica, la introducción de mejoras metodológicas, la extensión del uso de la DPA y la continuidad del cuidado médico y de enfermería, han contribuido a la obtención de mejores resultados en nuestro centro.

Con respecto a la supervivencia de la técnica, hemos conseguido una tasa de supervivencia de la misma aceptable y comparable con las comunicadas en la literatura, pero a pesar de las mejorías en cuanto a avances tecnológicos y estrategias de diagnóstico y tratamiento, una de los principales factores que limitan la supervivencia de la técnica, como hemos podido constatar con nuestros resultados, es la decisión voluntaria de retirada de DP por incapacidad para el autocuidado. El éxito de la DP depende en gran parte de la capacidad de autogestión de los pacientes y en este sentido, parece que establecer buenos criterios de selección del paciente y asegurarse de mantener plenamente informados y educados a los pacientes desde el inicio, manteniendo durante todo el tratamiento un ambiente de apoyo y de comunicación eficaz, podría ayudar a prolongar la supervivencia de la técnica.

Nuestro siguiente objetivo, tras conocer los resultados de supervivencia a largo plazo de nuestra unidad, fue evaluar el transporte peritoneal de agua y solutos en los pacientes tratados con soluciones biocompatibles. Estas soluciones comenzaron a emplearse en nuestra unidad a partir del año 2004 y tras haber analizado previamente la evolución de la función peritoneal en

pacientes tratados con soluciones convencionales (125), surgió la necesidad de estudiar los efectos de estas nuevas soluciones sobre la función peritoneal de nuestros pacientes.

Hemos podido constatar que la función peritoneal al inicio de DP muestra una gran variabilidad inter-paciente, como se había descrito previamente en otros estudios. Es destacable que el transporte de solutos se correlaciona con la UF y que esta asociación es mas fuerte en los pacientes tratados con soluciones biocompatibles, por lo que es posible que múltiples factores incluyendo el tipo de solución de DP empleada sean los responsables de esta gran variabilidad.

La evolución de la función peritoneal en los pacientes tratados con soluciones biocompatibles tras el primer año muestra una tendencia hacia la normalización del transporte de solutos medido por el MTC-Cr, un fenómeno similar al que se observó también con la UF al final del primer año, exhibiendo toda la cohorte un aumento significativo de la UF al final de este periodo. Este comportamiento es similar al observado por el grupo tratado con soluciones convencionales, y es posible que durante el primer año de DP ocurra un proceso adaptativo de la membrana peritoneal al contacto con las soluciones de diálisis que sea el responsable de estos cambios, independientemente del tipo de soluciones empleadas.

La evolución del transporte de agua es similar en ambos grupos, siendo importante destacar que los pacientes tratados con soluciones biocompatibles presenta una menor tasa de UF desde el inicio del tratamiento con DP; manteniéndose esta diferencia significativa durante todo el periodo de seguimiento. Las razones que explican estos hallazgos aun no están claras y

los estudios realizados en seres humanos comparando ambos tipos de soluciones muestran resultados contradictorios, probablemente debido a las diferencias en las poblaciones de pacientes, y en muchos aspectos del diseño y del enfoque metodológico utilizado en los diversos estudios. A nivel experimental, algunas evidencias sugieren que el efecto del buffer empleado en la solución de DP o los efectos de la menor concentración de PDGs podrían estar relacionados.

Por otra parte, hemos observado que el uso de soluciones biocompatibles se asocia a un aumento progresivo del transporte de solutos, fenómeno que no se apreció con el uso de soluciones convencionales. Llama la atención que este aumento en el transporte de solutos no se acompaña de disminución en el transporte de agua, como cabría esperar, desconociéndose los mecanismos fisiopatológicos que explican estos hallazgos.

También hemos podido constatar que la respuesta de la membrana peritoneal a las agresiones, como la peritonitis, es similar en ambos grupos. La peritonitis ejerce efectos nocivos sobre la membrana peritoneal que se traducen en una tendencia al aumento de la permeabilidad y disminución del transporte de agua, que son independientes de la solución de DP y que limitan los cambios que ocurren en el transporte de agua y de solutos durante el primer año, en el cual se aprecia un fenómeno de convergencia a la mediana.

Otro de los hallazgos destacables en nuestro estudio es la baja exposición a soluciones hipertónicas en la cohorte de pacientes tratados con soluciones biocompatibles al compararlo con los tratados con soluciones convencionales, las razones que explican este hallazgos están probablemente en relación a los cambios en las estrategias de tratamiento, que incluyen el

aumento del uso de la icodextrina y de la DPA; y por lo tanto no hemos podido constatar en nuestra cohorte, la presencia de efectos sobre la función peritoneal asociados a la sobreexposición a glucosa o con el uso de soluciones hipertónicas.

Nuestro tercer objetivo dentro de esta tesis fue analizar los cambios en la función peritoneal tras el descanso en pacientes con FUF. El FUF es una complicación grave de la DP, responsable de un 4-12% de la transferencia a HD. Nuestro datos confirman que el descanso peritoneal es un método eficaz para revertir de forma completa o parcial los trastornos en la permeabilidad a solutos y el transporte de agua presentes en los sujetos con FUF tipo I. Además hemos demostrado por primera vez en la literatura, que los efectos de este procedimiento son específicos para el FUF, y no se reproducen en pacientes sin anomalías en transporte peritoneal.

Es importante destacar que el tiempo que transcurre entre el diagnóstico del FUF y la realización del descanso ha demostrado ser un factor determinante sobre el grado de reversibilidad de las alteraciones en la membrana peritoneal en los pacientes con fallo de membrana, por lo tanto la precocidad del descanso influyen sobre los resultados clínicos. Este fenómeno probablemente esta en relación con la capacidad de interrumpir a tiempo del proceso de TMM de las células mesoteliales, con la finalidad de evitar la progresión hacia el FUF.

Nuestros resultados también muestran que los descansos peritoneales sucesivos son eficaces, ya que permiten la recuperación de la UF y del transporte de solutos, independientemente del número de descansos realizados.

En resumen, el descanso peritoneal con lavados con heparina en pacientes con fallo de membrana conduce a la regresión parcial o completa del estado hiperpermeabilidad característico. Los efectos de los lavados con heparina y el grado en que estos contribuyen a la mejoría en el transporte peritoneal observada tras el descanso, aun no están claros. Este fármaco debido a sus propiedades antiangiogénicas y antiinflamatorias directas podría ser útil para revertir algunos de los cambios inducidos por la DP a largo plazo, pero esta hipótesis aun esta pendiente de comprobación, ya que nuestro resultados no nos permiten sacar conclusiones a este respecto.

Por ultimo, la fase final de nuestro estudio, se centro en una de las complicaciones más severas de la DP, la PES. Nos propusimos analizar su incidencia y las características de los casos de PES en nuestra unidad, así como evaluar nuestra experiencia en la identificación de pacientes propensos a desarrollarla. Hasta el momento, esta es la primera vez que se implementa una estrategia para el reconocimiento precoz de los pacientes propensos a desarrollar PES, así como también, es la primera aproximación al tratamiento profiláctico de estos pacientes con fármacos anti-fibróticos como el tamoxifeno.

Nuestros resultados muestran que la PES es una enfermedad grave pero poco frecuente que afecto al 2,9% de nuestra población en DP, pero el análisis por décadas ha mostrado que la incidencia de PES ha disminuido notoriamente a lo largo de las tres décadas desde 5,6% hasta 0,3%. A partir de 1997 y tras la definición de los criterios de propensión a PES y el inicio del uso profiláctico del tamoxifeno, hemos reconocido y tratado a 14 pacientes, que tras un seguimiento de $56,3 \pm 46,4$ meses no desarrollaron nuevos episodios de PES. A pesar de que en la actualidad, no existen hallazgos clínicos,

radiológicos o pruebas bioquímicas que permitan realizar un diagnóstico precoz, si existen una serie de factores, como el tiempo prolongado en DP, la sobreexposición a las soluciones glucosadas y los episodios de peritonitis graves o recurrentes, que se han demostrado que contribuyen a su desarrollo, y por lo tanto ofrecen una oportunidad para la intervención preventiva.

El tamoxifeno es un fármaco con un buen perfil de seguridad, que gracias a sus propiedades anti-fibróticas mediadas por la inhibición del TGF- β 1 es capaz de modular el proceso de TMM y ha demostrado en estudios en modelos de ratones, que es capaz de reducir significativamente el grosor peritoneal, la angiogénesis, la invasión de la zona de compacta por células mesoteliales mesenquimales y mejorar la función peritoneal (38), y por lo tanto es un fármaco que resulta ideal para el tratamiento de esta condición.

En resumen, hemos apreciado una disminución en la incidencia de PES a lo largo de estas tres décadas y consideramos que es plausible que nuestro abordaje terapéutico, que incluyen el reconocimiento precoz de los pacientes con riesgo de desarrollarla así como el tratamiento profiláctico con tamoxifeno, hayan influido sobre la historia natural de algunos estados propensos a PES y sean los responsables de estas observaciones.

9.- CONCLUSIONES FINALES

1/ La diálisis peritoneal es una técnica válida de tratamiento renal sustitutivo. La mejoría en la tasa de supervivencia del paciente en la última década ha promovido una mayor inclusión de pacientes.

2/ Los parámetros de función peritoneal al inicio de diálisis peritoneal tanto en pacientes tratados con soluciones convencionales como biocompatibles, permiten confirmar que la variabilidad funcional peritoneal inherente existe definitivamente y no depende de la solución utilizada para realizar el estudio.

- Sin embargo, esta diversidad es mas marcada bajo soluciones convencionales, donde además existe una correlación inversa mas débil entre el transporte de agua y pequeños solutos.
- La interpretación de una evaluación de la función peritoneal basal depende de la solución utilizada.
- Para continuar evaluando a un paciente parece prudente emplear siempre la misma solución.

3/ La tasa de ultrafiltración al inicio de diálisis peritoneal en los pacientes tratados con soluciones biocompatibles es significativamente inferior. Sin embargo, la evolución de la ultrafiltración en el tiempo es similar en ambos grupos.

4/ El transporte de solutos aumenta de forma progresiva bajo soluciones biocompatibles en los dos primeros años, mientras que no se modifica con el uso de soluciones convencionales.

- El uso de soluciones biocompatibles se asocia con un incremento en el transporte de solutos que no se acompaña de déficit de ultrafiltración. Esta disparidad con respecto a las soluciones convencionales cuestiona el paradigma de la relación inversa entre ambos transportes.
- Durante el primer año el transporte de agua y de solutos experimentan un fenómeno de convergencia hacia la mediana, independientemente del tipo de solución empleada. La aparición de un episodio de peritonitis limita la reversibilidad de estos cambios funcionales en ambos casos. Este hecho refuerza el concepto de que sufrir una infección durante este periodo deja una huella en la membrana peritoneal.

5/ Con todos estos hallazgos tenemos la impresión de que el tipo de solución empleada puede condicionar el resultado de la evaluación peritoneal tanto como las características intrínsecas de la propia membrana.

6/ El descanso peritoneal es un procedimiento eficaz en el tratamiento del fallo de ultrafiltración tipo I, gracias a que revierte los cambios en el transporte peritoneal de agua y de solutos. Hemos demostrado por primera vez que los efectos del descanso peritoneal son exclusivos de pacientes con función peritoneal alterada y no se reproducen en situaciones de normalidad.

- La precocidad de instauración del descanso peritoneal, tras el diagnóstico del fallo de membrana, es un determinante importante en los resultados clínicos obtenidos.
- Los efectos observados son independientes del número de descansos realizados.

7/ La Peritonitis Esclerosante Encapsulante es una complicación infrecuente pero grave, que afecta al 2,9% de nuestra cohorte y que se asocia con una mortalidad del 25%.

- La detección precoz de pacientes con riesgo de desarrollarla y el uso profiláctico de tamoxifeno en esas situaciones, ha permitido disminuir su incidencia y su repercusión.

8/ La experiencia clínica acumulada, la generalización del uso de la diálisis peritoneal automática, la introducción de la icodextrina y las soluciones bajas en productos de degradación de la glucosa, la disminución del uso de soluciones con alto contenido en glucosa, el descanso peritoneal y el uso profiláctico de tamoxifeno, han sido algunos de los factores que a lo largo de estos 30 años han podido contribuir a la mejora de la supervivencia observada en nuestra cohorte de pacientes tratados con diálisis peritoneal.

9/ Estos estudios son el resumen de la experiencia de 30 años y pueden servir como patrón de referencia para la continua evaluación de los efectos de la introducción de nuevas mejoras tecnológicas, metodológicas y estrategias terapéuticas en el tratamiento de los pacientes sometidos a diálisis peritoneal.

10.- FUERZAS Y LIMITACIONES

Nuestros resultados resumen por primera vez, y de forma extensa, la experiencia de 30 años de nuestro centro, evaluada inicialmente, mediante un estudio retrospectivo, de la supervivencia del paciente y de la técnica y sus posibles cambios a lo largo de este período. También hemos estudiado la evolución de la función peritoneal tras la introducción de soluciones biocompatibles, mediante un estudio prospectivo, comparándolo con una cohorte histórica de pacientes de nuestro centro tratados con soluciones convencionales y posteriormente hemos evaluado los efectos del descanso peritoneal sobre el fallo de membrana mediante un estudio retrospectivo. Por último, hemos analizado por primera vez no solo la experiencia de nuestro centro en el diagnóstico y manejo de la PES, sino también hemos evaluado los resultados de un abordaje terapéutico novedoso y no antes descrito en la literatura para la profilaxis de PES en pacientes en DP considerados como propensos. Otra de las fuerza de nuestro estudio, es el largo período de seguimiento y gran tamaño muestral comparado con estudios previos en esta población.

En cuanto a las limitaciones, en el Capítulo 1 nos encontramos con que al analizar la supervivencia del paciente y de la técnica, dado que el diseño del estudio es retrospectivo, no hemos tomado en cuenta otros factores relacionados con la calidad de la diálisis, características de la membrana peritoneal, tasa de peritonitis, entre otros, que pueden influir sobre la supervivencia; aunque como ya se mencionó previamente estos factores han

demostrado en estudios previos que influyen solamente de forma marginal en la supervivencia del paciente y de la técnica en DP.

En el capítulo 2, el reducido número de pacientes tratados exclusivamente con soluciones convencionales junto al corto periodo de seguimiento de los mismos, limita la posibilidad de extraer conclusiones sobre la evolución a largo plazo de la función peritoneal en los pacientes tratados con soluciones biocompatibles. En el estudio de la función peritoneal basal, ciertos datos como los valores séricos de albúmina y el área de superficie corporal no fueron tomados en cuenta en el análisis y no pudo estudiarse la influencia de estos factores sobre la variabilidad de la función peritoneal basal. Existen múltiples diferencias en los regímenes de tratamiento recibidos por los pacientes tratados con soluciones convencionales y biocompatibles, lo cual puede introducir sesgos difíciles de controlar, como por ejemplo: las diferencias entre la exposición a soluciones glucosadas, el uso de la DPA y la icodextrina, que reflejan los cambios metodológicos introducidos a lo largo del todo este periodo en DP. Por otro lado, se han utilizado en nuestra unidad diferentes tipos de soluciones biocompatibles con diferentes concentraciones de PDGs o combinaciones de buffer, por lo tanto los efectos individuales de cada tipo de solución sobre el transporte peritoneal no han podido ser evaluadas en este estudio.

En el capítulo 3, la principal limitación al estudiar el descanso peritoneal en los pacientes con FM es la dificultad para establecer un grupo de tratamiento control adecuado en condiciones idénticas, debido a la imposibilidad de sustituir el descanso por un placebo real. Otra alternativa posible sería comparar el descanso peritoneal *versus* la continuación en DP de

aqueños pacientes con fallo de membrana, pero esta propuesta no tiene sentido desde el punto de vista clínico y ético, ya que en estos pacientes continuar la DP podría conducir al empeoramiento de la situación clínica.

También nos encontramos en el Capítulo 4, con la falta de un grupo control que permita contrastar los resultados de la administración profiláctica de tamoxifeno en los pacientes propensos a PES.

En general, teniendo en cuenta que el período completo de observación de los pacientes resumidos en esta tesis es de aproximadamente 31 años, han sido múltiples los cambios en el manejo clínico, la dosificación de la diálisis, la aproximación diagnóstica y terapéutica, el seguimiento clínico y la realización de pruebas complementarias. Sin embargo, la metodología utilizada para la realización de la cinética peritoneal y para el cálculo del transporte de agua y solutos ha sido estable en el tiempo con mínimas variaciones, así como el personal médico y de enfermería responsable de la unidad de DP, que ha permanecido relativamente estable durante casi todo el período de observación.

11.- IMPLICACIONES CLÍNICAS Y FUTURAS PERSPECTIVAS

El trabajo desarrollado puede servir como patrón de referencia para la continua evaluación de los efectos de la introducción de nuevas mejoras tecnológicas, metodológicas y de nuevas estrategias terapéuticas. Este permitirá en el futuro, continuar con el estudio sobre la evolución de la diálisis peritoneal en esta nueva era.

Tras la introducción de las soluciones biocompatibles y como hemos podido constatar, parecen existir diferencias en el transporte peritoneal cuando se compara con el uso de soluciones convencionales, pero todavía no están claros como podrían repercutir estos cambios sobre el tratamiento de cada paciente en particular, sobre la supervivencia del paciente, o si podría modificar la incidencia de complicaciones como el FUF y la PES. Es imprescindible continuar el seguimiento longitudinal de los pacientes tratados con soluciones biocompatibles para poder responder a las interrogantes previas y poder definir la evolución de la función peritoneal a largo plazo en la era de las soluciones biocompatibles. Serán claves, como lo fueron en el estudio de las bioincompatibles, los datos de función peritoneal en el 3º y 4º año, ya que en esa serie representaron el primer cambio significativo en la evolución de la función peritoneal, mostrando la progresión de un determinado grupo de pacientes hacia el FUF tipo I (un 20%) y otros que permanecieron estables durante largos periodos de tiempo. Lo que vaya a suceder con la soluciones biocompatibles, va a ser determinante de su éxito a largo plazo desde el punto de vista funcional.

Con los hallazgos de nuestro estudio hemos consolidado la utilidad del descanso peritoneal para el tratamiento del FUF, pero todavía existe la interrogante sobre cuál podría ser la contribución de los lavados con heparina a los efectos beneficiosos del descanso, ya que de comprobarse sus efectos positivos sobre la membrana peritoneal de pacientes con FUF, se dispondría de un nuevo agente útil para revertir este proceso, por lo que consideramos que nuevos estudios adecuadamente diseñados podrían aclarar estas dudas.

Por otra parte, consideramos que la identificación precoz de pacientes con riesgo de desarrollar PES, es un objetivo importante para el futuro próximo junto con desarrollo de biomarcadores que puedan predecir su desarrollo. Otros campos como la identificación de perfiles genéticos de riesgo, el desarrollo de nuevos modelos experimentales y el diseño de modelos predictivo que permitan estimar el riesgo de PES, serian de gran ayuda para los clínicos en el momento de tomar decisiones en función del riesgo individual. También consideramos que futuras investigaciones deberían centrarse en las propiedades anti-fibróticas del tamoxifeno con la finalidad de consolidar su utilidad como fármaco en el tratamiento y la prevención de la PES.

12.- BIBLIOGRAFÍA

1.- Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F; EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia*. 2010;30(1):78-86.

2.- Lorenzo Sellarés V. Principios físicos: definiciones y conceptos. In: Lorenzo-Sellarés V, López-Gómez JM, editors. *Nefrología al día* [Internet]. 2 ed. Barcelona (Spain): Sociedad Española de Nefrología/Plusmedical; 25/01/2013 [citado 2013 Jul 17]. <http://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.2010.pub1.ed80.chapter2818>.

3- Coronel Díaz F, Macía Heras M. Indicaciones y modalidades de diálisis peritoneal. In: Lorenzo-Sellarés V, López-Gómez JM, editors. *Nefrología al día* [Internet]. 1 ed. Barcelona (Spain): Sociedad Española de Nefrología/Plusmedical; 21/09/2012 [citado 2013 Jul 12]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.2010.pub1.ed13.chapter86>.

4.- Registro Español de Enfermos Renales. Informe de Diálisis y Trasplante 4010. [Citado el 16 de noviembre de 2012] Disponible en: <http://www.senefro.org/modules.php?name=webstructure&idwebstructure=128>

5.- Centre for Clinical Practice at National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Peritoneal Dialysis: Peritoneal Dialysis in the Treatment of Stage 5 Chronic Kidney Disease. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK). National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011.

6.- Kramer A, Stel V, Zoccali C, Heaf J, Ansell D, Gronhagen-Riska C, et al. An update on renal replacement therapy in Europe: ERA-EDTA Registry data from 1997 to 2006. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(12):3557-66.

7.- Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, Van Manen JG, Boeschoten EW, Krediet RT. Hemodialysis and peritoneal dialysis: comparison of adjusted

mortality rates according to the duration of dialysis: analysis of The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis 2. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(11):2851-60.

8.- Liem YS, Wong JB, Hunink MG, de Charro FT, Winkelmayer WC. Comparison of hemodialysis and peritoneal dialysis survival in The Netherlands. *Kidney Int.* 2007;71(2):153-8.

9.- Vonesh EF, Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ. The differential impact for risk factors on mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2004 Dec;66(6):2389-401.

10.- Mehrotra R, Chiu YW, Kalantar-Zadeh K, Bargman J, Vonesh E. Similar outcomes with hemodialysis and peritoneal dialysis in patients with end-stage renal disease. *Arch Intern Med.* 2011;171(2):110-8.

11.- Remon Rodriguez C, Quiros Ganga PL. Current evidence shows that survival outcomes are equivalent for dialysis techniques. *Nefrologia.* 2011;31(5):520-7.

12.- Blake PG, Finkelstein FO. Why is the proportion of patients doing peritoneal dialysis declining in North America? *Perit Dial Int.* 2001;21(2):107-14.

13.- Cueto-Manzano AM, Quintana-Pina E, Correa-Rotter R. Long-term CAPD survival and analysis of mortality risk factors: 12-year experience of a single Mexican center. *Perit Dial Int.* 2001;21(2):148-53.

14.- Han SH, Lee SC, Ahn SV, Lee JE, Choi HY, Kim BS, et al. Improving outcome of CAPD: twenty-five years' experience in a single Korean center. *Perit Dial Int.* 2007;27(4):432-40.

15.- . Sipahioglu MH, Aybal A, Unal A, Tokgoz B, Oymak O, Utas C. Patient and technique survival and factors affecting mortality on peritoneal dialysis in Turkey: 12 years' experience in a single center. *Perit Dial Int.* 2008;28(3):238-45.

- 16.- Mujais S, Story K. Peritoneal dialysis in the US: evaluation of outcomes in contemporary cohorts. *Kidney Int Suppl.* 2006(103):S21-6.
- 17.- Coester AM, Smit W, Struijk DG, Krediet RT. Peritoneal function in clinical practice: the importance of follow-up and its measurement in patients. Recommendations for patient information and measurement of peritoneal function. *NDT Plus.* 2009;2(2):104-10.
18. Rippe B, Venturoli D, Simonsen O, de Arteaga J. Fluid and electrolyte transport across the peritoneal membrane during CAPD according to the three-pore model. *Perit Dial Int.* 2004;24(1):10-27.
19. Waniewski J, Debowska M, Lindholm B. How accurate is the description of transport kinetics in peritoneal dialysis according to different versions of the three-pore model? *Perit Dial Int.* 2008;28(1):53-60.
20. Rippe B. A three-pore model of peritoneal transport. *Perit Dial Int.* 1993;13 Suppl 2:S35-8.
- 21.- Misra M, Khanna, R. (Jul 2013). Mechanisms of solute clearance and ultrafiltration in peritoneal dialysis. UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2013. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/mechanisms-of-solute-clearance-and->
- 22.- Twardowski ZJ, Nolph K, Khanna R, Prowant B, Ryan L, Moore H, y cols. Peritoneal equilibration test. *Perit. Dial. Bull* 1987; 7:138-47.
23. Nolph KD, TwardowskiZJ, Popovich RP, Rubin J. Equilibration of peritoneal dialysis solutions during long-dwell exchanges. *J. Lab. Clin Med* 1979; 93:246-56.
24. Pannekeet MM, Imholz AL, Struijk DG, Koomen GC, Langedijk MJ, Schouten N, et al. The standard peritoneal permeability analysis: a tool for the assessment of peritoneal permeability characteristics in CAPD patients. *Kidney Int.* 1995;48(3):866-75.

- 25.- Ho-dac-Pannekeet MM, Atasever B, Struijk DG, Krediet RT. Analysis of ultrafiltration failure in peritoneal dialysis patients by means of standard peritoneal permeability analysis. *Perit Dial Int.* 1997;17(2):144-50.
- 26.- Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. *Handbook of Dialysis: Chapter 13.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. 330-337p. 3. La Milia V. Peritoneal transport testing. *J Nephrol.* 2010 Nov-Dec;23(6):633-47. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20540028>
- 27.- Krediet RT, Lindholm B, Rippe B. Pathophysiology of peritoneal membrane failure. *Perit Dial Int.* 2000;20 Suppl 4:S22-42.
28. De Vriese AS, Mortier S, Lameire NH. What happens to the peritoneal membrane in long-term peritoneal dialysis? *Perit Dial Int.* 2001;21 Suppl 3:S9-18.
- 29.- del Peso G, Fernandez-Reyes MJ, Hevia C, Bajo MA, Castro MJ, Cirugeda A, et al. Factors influencing peritoneal transport parameters during the first year on peritoneal dialysis: peritonitis is the main factor. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(6):1201-6.
- 30.- Selgas R, Bajo MA, Paiva A, Del Peso G, Diaz C, Aguilera A, et al. Stability of the peritoneal membrane in long-term peritoneal dialysis patients. *Adv Ren Replace Ther.* 1998;5(3):168-78.
- 31.- Blake PG, Abraham G, Sombolos K, Izatt S, Weissgarten J, Ayiomamitis A, et al. Changes in peritoneal membrane transport rates in patients on long term CAPD. *Adv Perit Dial.* 1989;5:3-7.
- 32.- Krediet RT, Van Esch S, Smit W, Michels WM, Zweers MM, Ho-Dac-Pannekeet MM, et al. Peritoneal membrane failure in peritoneal dialysis patients. *Blood Purif.* 2002;20(5):489-93.
- 33.- Wieslander AP. Cytotoxicity of peritoneal dialysis fluid - is it related to glucose breakdown products? *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11(6):958-9.

- 34.- Gotloib L, Shostak A, Wajsbrodt V, Kushnier R. High glucose induces a hypertrophic, senescent mesothelial cell phenotype after long in vivo exposure. *Nephron*. 1999;82(2):164-73.
- 35.- Park MS, Lee HA, Chu WS, Yang DH, Hwang SD. Peritoneal accumulation of AGE and peritoneal membrane permeability. *Perit Dial Int*. 2000;20(4):452-60.
- 36.- Williams JD, Craig KJ, Topley N, Von Ruhland C, Fallon M, Newman GR, et al. Morphologic changes in the peritoneal membrane of patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(2):470-9.
- 37.- Mateijsen MA, van der Wal AC, Hendriks PM, Zweers MM, Mulder J, Struijk DG, et al. Vascular and interstitial changes in the peritoneum of CAPD patients with peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int*. 1999;19(6):517-25.
- 38.- Loureiro J, Sandoval P, del Peso G, Gonzalez-Mateo G, Fernandez-Millara V, Santamaria B, et al. Tamoxifen ameliorates peritoneal membrane damage by blocking mesothelial to mesenchymal transition in peritoneal dialysis. *PLoS One*. 2013;8(4):e61165.
- 39.- Yáñez-Mó M, Lara-Pezzi E, Selgas R, Ramírez-Huesca M, Domínguez-Jiménez C, Jiménez-Heffernan JA, et al. Peritoneal dialysis and epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells. *N Engl J Med*. 2003 30;348:403-13.
- 40.- Bajo MA, del Peso G, Sanchez-Villanueva R, Castro MJ, Aroeira L, Selgas R. New peritoneal dialysis solutions and their combinations. *Nefrologia*. 2008;28 Suppl 6:59-66.
41. Macía Heras M, Coronel Díaz F. Diálisis peritoneal: definición, membrana, transporte peritoneal, catéteres, conexiones y soluciones de diálisis. In: Lorenzo-Sellarés V, López-Gómez JM, editors. *Nefrología al día* [Internet]. 1 ed. Barcelona(Spain): Sociedad Española de Nefrología/Plusmedical; 21/09/2012 [cited 2013 Jul 12]. <http://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.2010.pub1.ed13.chapter85>

- 42.- Kim CD, Kwon HM, Park SH, Oh EJ, Kim MH, Choi SY, et al. Effects of low glucose degradation products peritoneal dialysis fluid on the peritoneal fibrosis and vascularization in a chronic rat model. *Ther Apher Dial*. 2007;11(1):56-64.
- 43.- Bajo MA, Perez-Lozano ML, Albar-Vizcaino P, del Peso G, Castro MJ, Gonzalez-Mateo G, et al. Low-GDP peritoneal dialysis fluid ('balance') has less impact in vitro and ex vivo on epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) of mesothelial cells than a standard fluid. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(1):282-91.
- 44.- Aroeira LS, Lara-Pezzi E, Loureiro J, Aguilera A, Ramirez-Huesca M, Gonzalez-Mateo G, et al. Cyclooxygenase-2 mediates dialysate-induced alterations of the peritoneal membrane. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(3):582-92.
- 45.- Mackenzie R, Holmes CJ, Jones S, Williams JD, Topley N. Clinical indices of in vivo biocompatibility: the role of ex vivo cell function studies and effluent markers in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int Suppl*. 2003 Dec;(88):S84-93.
- 46.- Mortier S, De Vriese AS, McLoughlin RM, Topley N, Schaub TP, Passlick-Deetjen J, et al. Effects of conventional and new peritoneal dialysis fluids on leukocyte recruitment in the rat peritoneal membrane. *J Am Soc Nephrol*. 2003 May;14(5):1296-306.
- 47.- Mortier S, Faict D, Schalkwijk CG, Lameire NH, De Vriese AS. Long-term exposure to new peritoneal dialysis solutions: Effects on the peritoneal membrane. *Kidney Int*. 2004;66(3):1257-65.
- 48.- Johnson DW, Williams JD. Impact of peritoneal dialysis solutions on outcomes. In: Molony DA, Craig JC, eds. *Evidence-Based Nephrology*. Oxford, UK: Blackwell; 2009.
- 49.- Szeto CC, Chow KM, Lam CW, Leung CB, Kwan BC, Chung KY, et al. Clinical biocompatibility of a neutral peritoneal dialysis solution with minimal glucose-degradation products--a 1-year randomized control trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(2):552-9.

- 50.- Choi HY, Kim DK, Lee TH, Moon SJ, Han SH, Lee JE, et al. The clinical usefulness of peritoneal dialysis fluids with neutral pH and low glucose degradation product concentration: an open randomized prospective trial. *Perit Dial Int.* 2008;28(2):174-82.
- 51.- le Poole CY, van Ittersum FJ, Weijmer MC, Valentijn RM, ter Wee PM. Clinical effects of a peritoneal dialysis regimen low in glucose in new peritoneal dialysis patients: a randomized crossover study. *Adv Perit Dial.* 2004;20:170-6.
- 52.- Fan SL, Pile T, Punzalan S, Raftery MJ, Yaqoob MM. Randomized controlled study of biocompatible peritoneal dialysis solutions: effect on residual renal function. *Kidney Int.* 2008;73(2):200-6.
- 53.- Johnson DW, Brown FG, Clarke M, Boudville N, Elias TJ, Foo MW, et al. Effects of biocompatible versus standard fluid on peritoneal dialysis outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(6):1097-107.
- 54.- Lai KN, Lam MF, Leung JC, Chan LY, Lam CW, Chan IH, et al. A study of the clinical and biochemical profile of peritoneal dialysis fluid low in glucose degradation products. *Perit Dial Int.* 2012;32(3):280-91
- 55.- Williams JD, Topley N, Craig KJ, Mackenzie RK, Pischetsrieder M, Lage C, et al. The Euro-Balance Trial: the effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (balance) on the peritoneal membrane. *Kidney Int.* 2004;66(1):408-18.
- 56.- Haag-Weber M, Kramer R, Haake R, Islam MS, Prischl F, Haug U, et al. Low-GDP fluid (Gambrosol trio) attenuates decline of residual renal function in PD patients: a prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(7):2288-96.
- 57.- Weiss L, Stegmayr B, Malmsten G, Tejde M, Hadimeri H, Siegert CE, et al. Biocompatibility and tolerability of a purely bicarbonate-buffered peritoneal dialysis solution. *Perit Dial Int.* 2009;29(6):647-55.
- 58.- Kim S, Oh J, Chung W, Ahn C, Kim SG, Oh KH. Benefits of biocompatible

PD fluid for preservation of residual renal function in incident CAPD patients: a 1-year study. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(9):2899-908.

59.- Chaudhary K, Khanna R. Biocompatible peritoneal dialysis solutions: do we have one? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(4):723-32.

60.- Cho KH, Do JY, Park JW, Yoon KW, Kim YL. The Effect of Low-GDP Solution on Ultrafiltration and Solute Transport in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patients. *Perit Dial Int*. 2013;33(4):382-90.

61.- Tranaeus A. A long-term study of a bicarbonate/lactate-based peritoneal dialysis solution--clinical benefits. The Bicarbonate/Lactate Study Group. *Perit Dial Int*. 2000;20(5):516-23.

62.- Korbet SM. Evaluation of ultrafiltration failure. *Adv Ren Replace Ther*. 1998;5(3):194-204.

63.- Mujais. S, Nolph K, Gokal R, Blake P, Burkart J, Coles G, et al. Evaluation and management of ultrafiltration problems in peritoneal dialysis. International Society for Peritoneal Dialysis Ad Hoc Committee on Ultrafiltration Management in Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int*. 2000;20 Suppl 4:S5-21.

64.- Devuyst O, Topley N, Williams JD. Morphological and functional changes in the dialysed peritoneal cavity: impact of more biocompatible solutions. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 3:12-5.

65.- Combet S, Miyata T, Moulin P, Pouthier D, Goffin E, Devuyst O. Vascular proliferation and enhanced expression of endothelial nitric oxide synthase in human peritoneum exposed to long-term peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(4):717-28.

66.- Goffin E, Combet S, Jamar F, Cosyns JP, Devuyst O. Expression of aquaporin-1 in a long-term peritoneal dialysis patient with impaired transcellular water transport. *Am J Kidney Dis*. 1999;33(2):383-8.

67.- Combet S, Miyata T, Moulin P, Pouthier D, Goffin E, Devuyst O. Vascular

proliferation and enhanced expression of endothelial nitric oxide synthase in human peritoneum exposed to long-term peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(4):717-28.

68.- Di Paolo N, Sacchi G. Peritoneal vascular changes in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD): an in vivo model for the study of diabetic microangiopathy. *Perit Dial Int.* 1989;9(1):41-5.

69.- Honda K, Nitta K, Horita S, Yumura W, Nihei H. Morphological changes in the peritoneal vasculature of patients on CAPD with ultrafiltration failure. *Nephron.* 1996;72(2):171-6.

70.- Brown EA, Davies SJ, Rutherford P, Meeus F, Borrás M, Riegel W, et al. Survival of functionally anuric patients on automated peritoneal dialysis: the European APD Outcome Study. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(11):2948-57.

71.- Jansen MA, Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten E, Krediet RT. Predictors of survival in anuric peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2005;68(3):1199-205.

72.- Churchill DN, Thorpe KE, Nolph KD, Keshaviah PR, Oreopoulos DG, Page D. Increased peritoneal membrane transport is associated with decreased patient and technique survival for continuous peritoneal dialysis patients. The Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(7):1285-92.

73.- Rumpsfeld M, McDonald SP, Johnson DW. Higher peritoneal transport status is associated with higher mortality and technique failure in the Australian and New Zealand peritoneal dialysis patient populations. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(1):271-8.

74.- Brimble KS, Walker M, Margetts PJ, Kundhal KK, Rabbat CG. Meta-analysis: peritoneal membrane transport, mortality, and technique failure in peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(9):2591-8.

75.- Yang X, Fang W, Bargman JM, Oreopoulos DG. High peritoneal

permeability is not associated with higher mortality or technique failure in patients on automated peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2008;28(1):82-92.

76.- de Alvaro F, Castro MJ, Dapena F, Bajo MA, Fernandez-Reyes MJ, Romero JR, et al. Peritoneal resting is beneficial in peritoneal hyperpermeability and ultrafiltration failure. *Adv Perit Dial.* 1993;9:56-61.

77.- Miranda B, Selgas R, Celadilla O, Munoz J, Sanchez Sicilia L. Peritoneal resting and heparinization as an effective treatment for ultrafiltration failure in patients on CAPD. *Contrib Nephrol.* 1991;89:199-204.

78.- Selgas R, Bajo MA, Castro MJ, Sanchez-Tomero JA, Cirugeda A. Managing ultrafiltration failure by peritoneal resting. *Perit Dial Int.* 2000;20(6):595-7.

79.- Rodrigues A, Cabrita A, Maia P, Guimaraes S. Peritoneal rest may successfully recover ultrafiltration in patients who develop peritoneal hyperpermeability with time on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial.* 2002;18:78-80.

80.- Zareie M, Keuning ED, ter Wee PM, Beelen RH, van den Born J. Peritoneal dialysis fluid-induced changes of the peritoneal membrane are reversible after peritoneal rest in rats. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(1):189-93.

81.- Kim YL, Kim SH, Kim JH, Kim SJ, Kim CD, Cho DK, et al. Effects of peritoneal rest on peritoneal transport and peritoneal membrane thickening in continuous ambulatory peritoneal dialysis rats. *Perit Dial Int.* 1999;19 Suppl 2:S384-7.

82.- Gandhi VC, Humayun HM, Ing TS, Daugirdas JT, Jablockow VR, Iwatsuki S, et al. Sclerotic thickening of the peritoneal membrane in maintenance peritoneal dialysis patients. *Arch Intern Med.* 1980;140(9):1201-3.

83.- Nakamoto H. Encapsulating peritoneal sclerosis--a clinician's approach to diagnosis and medical treatment. *Perit Dial Int.* 2005;25 Suppl 4:S30-8.

84.- Korte MR, Sampimon DE, Betjes MG, Krediet RT. Encapsulating peritoneal sclerosis: the state of affairs. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(9):528-38.

85.- Habib SM, Betjes MG, Fieren MW, Boeschoten EW, Abrahams AC, Boer WH, et al. Management of encapsulating peritoneal sclerosis: a guideline on optimal and uniform treatment. *Neth J Med.* 2011;69(11):500-7.

86.- Kawaguchi Y, Kawanishi H, Mujais S, Topley N, Oreopoulos DG. Encapsulating peritoneal sclerosis: definition, etiology, diagnosis, and treatment. International Society for Peritoneal Dialysis Ad Hoc Committee on Ultrafiltration Management in Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int.* 2000;20 Suppl 4:S43-55.

87.- Korte MR, Habib SM, Lingsma H, Weimar W, Betjes MG. Posttransplantation encapsulating peritoneal sclerosis contributes significantly to mortality after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2011;11(3):599-605.

88.- Fieren MW, Betjes MG, Korte MR, Boer WH. Posttransplant encapsulating peritoneal sclerosis: a worrying new trend? *Perit Dial Int.* 2007;27(6):619-24.

89.- Kawanishi H, Kawaguchi Y, Fukui H, Hara S, Imada A, Kubo H, et al. Encapsulating peritoneal sclerosis in Japan: a prospective, controlled, multicenter study. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(4):729-37.

90.- Balasubramaniam G, Brown EA, Davenport A, Cairns H, Cooper B, Fan SL, et al. The Pan-Thames EPS study: treatment and outcomes of encapsulating peritoneal sclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(10):3209-15.

91.- Brown MC, Simpson K, Kerssens JJ, Mactier RA. Encapsulating peritoneal sclerosis in the new millennium: a national cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(7):1222-9.

92.- Lambie ML, John B, Mushahar L, Huckvale C, Davies SJ. The peritoneal osmotic conductance is low well before the diagnosis of encapsulating peritoneal sclerosis is made. *Kidney Int.* 2010;78(6):611-8.

- 93.- Loureiro J, Gonzalez-Mateo G, Jimenez-Heffernan J, Selgas R, Lopez-Cabrera M, Aguilera Peralta A. Are the Mesothelial-to-Mesenchymal Transition, Sclerotic Peritonitis Syndromes, and Encapsulating Peritoneal Sclerosis Part of the Same Process? *Int J Nephrol*. 2013;2013:263285.
- 94.- Khanna A, Plummer M, Bromberek C, Bresnahan B, Hariharan S. Expression of TGF-beta and fibrogenic genes in transplant recipients with tacrolimus and cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int*. 2002;62(6):2257-63.
- 95.- Bozkurt D, Sipahi S, Cetin P, Hur E, Ozdemir O, Ertlav M, Sen S, Duman S. Does immunosuppressive treatment ameliorate morphology changes in encapsulating peritoneal sclerosis? *Perit Dial Int*. 2009 Feb;29 Suppl 2:S206-10.
- 96.- Brown EA, Van Biesen W, Finkelstein FO, Hurst H, Johnson DW, Kawanishi H, et al. Length of time on peritoneal dialysis and encapsulating peritoneal sclerosis: position paper for ISPD. *Perit Dial Int*. 2009;29(6):595-600.
- 97.- Sampimon DE, Coester AM, Struijk DG, Krediet RT. The time course of peritoneal transport parameters in peritoneal dialysis patients who develop encapsulating peritoneal sclerosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(1):291-8.
- 98.- Goodlad C, Tarzi R, Gedroyc W, Lim A, Moser S, Brown EA. Screening for encapsulating peritoneal sclerosis in patients on peritoneal dialysis: role of CT scanning. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(4):1374-9.
- 99.- Sampimon DE, Korte MR, Barreto DL, Vlijm A, de Waart R, Struijk DG, et al. Early diagnostic markers for encapsulating peritoneal sclerosis: a case-control study. *Perit Dial Int*. 2010;30(2):163-9.
- 100.- Nomoto Y, Kawaguchi Y, Kubo H, Hirano H, Sakai S, Kurokawa K. Sclerosing encapsulating peritonitis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis: a report of the Japanese Sclerosing Encapsulating Peritonitis Study Group. *Am J Kidney Dis*. 1996;28(3):420-7.
- 101.- Yamamoto T, Nagasue K, Okuno S, Yamakawa T. The role of peritoneal

lavage and the prognostic significance of mesothelial cell area in preventing encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int.* 2010;30(3):343-52.

102.- de Freitas D, Jordaan A, Williams R, Alderdice J, Curwell J, Hurst H, et al. Nutritional management of patients undergoing surgery following diagnosis with encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int.* 2008;28(3):271-6.

103.- Jordaan A, de Freitas DG, Hurst H, Alderdice J, Curwell J, Brenchley PE, et al. Malnutrition and refeeding syndrome associated with encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int.* 27. Canada2007. p. 100-1.

104.- Imai H, Nakamoto H, Fukushima R, Yamanouchi Y, Ishida Y, Suzuki H. Glucocorticoid protects against the development of encapsulating peritoneal sclerosis on peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial.* 2002;18:124-30.

105.- Martins LS, Rodrigues AS, Cabrita AN, Guimaraes S. Sclerosing encapsulating peritonitis: a case successfully treated with immunosuppression. *Perit Dial Int.* 1999;19(5):478-81.

106.- Mori Y, Matsuo S, Sutoh H, Toriyama T, Kawahara H, Hotta N. A case of a dialysis patient with sclerosing peritonitis successfully treated with corticosteroid therapy alone. *Am J Kidney Dis.* 1997;30(2):275-8.

107.- Huang JW, Yen CJ, Wu HY, Chiang CK, Cheng HT, Lien YC, et al. Tamoxifen downregulates connective tissue growth factor to ameliorate peritoneal fibrosis. *Blood Purif.* 2011;31(4):252-8.

108.- Guest S. Tamoxifen therapy for encapsulating peritoneal sclerosis: mechanism of action and update on clinical experiences. *Perit Dial Int.* 2009;29(3):252-5.

109.- Korte MR, Fieren MW, Sampimon DE, Lingsma HF, Weimar W, Betjes MG. Tamoxifen is associated with lower mortality of encapsulating peritoneal sclerosis: results of the Dutch Multicentre EPS Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(2):691-7.

- 110.- Evrenkaya TR, Atasoyu EM, Unver S, Basekim C, Baloglu H, Tulbek MY. Corticosteroid and tamoxifen therapy in sclerosing encapsulating peritonitis in a patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 19. England2004. p. 2423-4.
- 111.- Thirunavukarasu T, Saxena R, Anijeet H, Pai P, Wong CF. Encapsulating peritoneal sclerosis presenting with recurrent ascites and tamoxifen: case reports and review of the literature. *Ren Fail*. 2007;29(6):775-6.
- 112.- Selgas R, Aguilera A, Bajo A, et al. Effects of tamoxifen on epithelial-to-mesenchymal transition, fibrosis and angiogenesis of mesothelial cells. *J Am Soc Nephrol*. 2006(Suppl 3); S19
- 113.- Kawanishi H, Watanabe H, Moriishi M, Tsuchiya S. Successful surgical management of encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int*. 2005;25 Suppl 4:S39-47.
- 114.- Kawanishi H, Moriishi M, Tsuchiya S. Experience of 100 surgical cases of encapsulating peritoneal sclerosis: investigation of recurrent cases after surgery. *Adv Perit Dial*. 2006;22:60-4.
- 115.- Kawanishi H, Ide K, Yamashita M, Shimomura M, Moriishi M, Tsuchiya S, et al. Surgical techniques for prevention of recurrence after total enterolysis in encapsulating peritoneal sclerosis. *Adv Perit Dial*. 2008;24:51-5.
- 116.- Kawanishi H, Shintaku S, Moriishi M, Dohi K, Tsuchiya S. Seventeen years' experience of surgical options for encapsulating peritoneal sclerosis. *Adv Perit Dial*. 2011;27:53-8.
- 117.- Selgas R, Fernandez-Reyes MJ, Bosque E, Bajo MA, Borrego F, Jimenez C, et al. Functional longevity of the human peritoneum: how long is continuous peritoneal dialysis possible? Results of a prospective medium long-term study. *Am J Kidney Dis*. 1994;23(1):64-73.
- 118.- Fried L, Bernardini J, Piraino B. Charlson comorbidity index as a predictor

of outcomes in incident peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(2):337-42.

119.- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.

120.- Quiros-Ganga PL, Remon-Rodriguez C. Achieving better results for peritoneal dialysis in recent years. *Nefrologia.* 2012;32(5):587-96.

121.- Chidambaram M, Bargman JM, Quinn RR, Austin PC, Hux JE, Laupacis A. Patient and physician predictors of peritoneal dialysis technique failure: a population based, retrospective cohort study. *Perit Dial Int.* 2011;31(5):565-73.

122.- Rodriguez CR, Ganga PL, Cunquero JM, Ruiz SR, Fosalba NA, Fernandez AR, et al. [Peritoneal dialysis outcome. The Andalusian Registry Peritoneal Dialysis: 1999-2008]. *Nefrologia.* 2010;30(1):46-53.

123.- Nakamoto H, Kawaguchi Y, Suzuki H. Is technique survival on peritoneal dialysis better in Japan? *Perit Dial Int.* 2006;26(2):136-43.

124.- Evans, L. M. (2012). Peritoneal dialysis: one unit's response to improving outcome and technique survival. *Renal Society of Australasia Journal*, 8 (3), 114-119.

125.- Fernandez-Reyes MJ, Bajo MA, Del Peso G, Ossorio M, Diaz R, Carretero B, et al. The influence of initial peritoneal transport characteristics, inflammation, and high glucose exposure on prognosis for peritoneal membrane function. *Perit Dial Int.* 2012;32(6):636-44.

126.- van Olden RW, Krediet RT, Struijk DG, Arisz L. Measurement of residual renal function in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(5):745-50.

127.- Davies SJ. Longitudinal relationship between solute transport and ultrafiltration capacity in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2004;66(6):2437-45.

128.- Selgas R, Bajo MA, Cirugeda A, del Peso G, Valdes J, Castro MJ, et al. Ultrafiltration and small solute transport at initiation of PD: questioning the paradigm of peritoneal function. *Perit Dial Int.* 2005;25(1):68-76.

129.- Clerboux G, Francart J, Wallemacq P, Robert A, Goffin E. Evaluation of peritoneal transport properties at onset of peritoneal dialysis and longitudinal follow-up. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(4):1032-9.

130.- Pecoits-Filho R, Araujo MR, Lindholm B, Stenvinkel P, Abensur H, Romao JE, Jr., et al. Plasma and dialysate IL-6 and VEGF concentrations are associated with high peritoneal solute transport rate. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(8):1480-6.

131.- Van Overmeire L, Goffin E, Krzesinski JM, Saint-Remy A, Bovy P, Cornet G, et al. Peritoneal equilibration test with conventional 'low pH/high glucose degradation product' or with biocompatible 'normal pH/low glucose degradation product' dialysates: does it matter? *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(7):1946-51.

132.- La Milia V, Limardo M, Crepaldi M, Locatelli F. Effects of ionized sodium concentrations on ultrafiltration rate in peritoneal dialysis using lactate and lactate/bicarbonate solutions. *Perit Dial Int.* 2009;29(2):158-62.

133.- Parikova A, Struijk DG, Zweers MM, Langedijk M, Schouten N, van den Berg N, et al. Does the biocompatibility of the peritoneal dialysis solution matter in assessment of peritoneal function? *Perit Dial Int.* 2007;27(6):691-6.

134.- Mortier S, Faict D, Lameire NH, De Vriese AS. Benefits of switching from a conventional to a low-GDP bicarbonate/lactate-buffered dialysis solution in a rat model. *Kidney Int.* 2005;67(4):1559-65.

135.- Miller FN, Nolph KD, Joshua IG, Wiegman DL, Harris PD, Andersen DB.

Hyperosmolality, acetate, and lactate: dilatory factors during peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 1981;20(3):397-402.

136.- Mortier S, De Vriese AS, Van de Voorde J, Schaub TP, Passlick-Deetjen J, Lameire NH. Hemodynamic effects of peritoneal dialysis solutions on the rat peritoneal membrane: role of acidity, buffer choice, glucose concentration, and glucose degradation products. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(2):480-9.

137.- Jimenez-Heffernan JA, Aguilera A, Aroeira LS, Lara-Pezzi E, Bajo MA, del Peso G, et al. Immunohistochemical characterization of fibroblast subpopulations in normal peritoneal tissue and in peritoneal dialysis-induced fibrosis. *Virchows Arch.* 2004;444(3):247-56.

138.- Aroeira LS, Aguilera A, Sanchez-Tomero JA, Bajo MA, del Peso G, Jimenez-Heffernan JA, et al. Epithelial to mesenchymal transition and peritoneal membrane failure in peritoneal dialysis patients: pathologic significance and potential therapeutic interventions. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(7):2004-13.

139.- Margetts P. Heparin and the peritoneal membrane. *Perit Dial Int.* 2009;29(1):16-9.

140.- Bazargani F, Albrektsson A, Yahyapour N, Braide M. Low molecular weight heparin improves peritoneal ultrafiltration and blocks complement and coagulation. *Perit Dial Int.* 2005;25(4):394-404.

141.- Pawlaczyk K, Kuzlan-Pawlaczyk M, Anderstam B, Heimbürger O, Bergström J, Waniewski J, et al. Effects of intraperitoneal heparin on peritoneal transport in a chronic animal model of peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(3):669-71.

142.- Schilte MN, Loureiro J, Keuning ED, ter Wee PM, Celie JW, Beelen RH, et al. Long-term intervention with heparins in a rat model of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2009;29(1):26-35.

143.- Mizuiri S, Miyata S, Sakai K, Kobayashi M, Miyagi M, Nakanishi T, et al.

Effect of intraperitoneal administration of heparin on advanced glycation end-products in CAPD. *Perit Dial Int.* 1999;19(4):361-5.

144.- Sjoland JA, Smith Pedersen R, Jespersen J, Gram J. Intraperitoneal heparin reduces peritoneal permeability and increases ultrafiltration in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(5):1264-8.

145.- Del Peso G, Bajo MA, Fontan MP, Martinez J, Marron B, Selgas R. Effect of self-administered intraperitoneal bempiparin on peritoneal transport and ultrafiltration capacity in peritoneal dialysis patients with membrane dysfunction. A randomized, multi-centre open clinical trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(5):2051-8.

146.- Johnson DW, Cho Y, Livingston BE, Hawley CM, McDonald SP, Brown FG, et al. Encapsulating peritoneal sclerosis: incidence, predictors, and outcomes. *Kidney Int.* 2010;77(10):904-12.

147.- Gayomali C, Hussein U, Cameron SF, Protopapas Z, Finkelstein FO. Incidence of encapsulating peritoneal sclerosis: a single-center experience with long-term peritoneal dialysis in the United States. *Perit Dial Int.* 2011;31(3):279-86.

148.- Korte M, Sampimon D, Lingsma H, et al. Risk Factors Associated With Encapsulating Peritoneal Sclerosis In Dutch EPS Study. *Perit Dial Int* 2011; 31: 269-78

149.- Saito A. Peritoneal dialysis in Japan: the issue of encapsulating peritoneal sclerosis and future challenges. *Perit Dial Int.* 2005;25 Suppl 4:S77-82.

150.- Latus J, Ulmer C, Fritz P, Rettenmaier B, Biegger D, Lang T, et al. Phenotypes of encapsulating peritoneal sclerosis--macroscopic appearance, histologic findings, and outcome. *Perit Dial Int.* 2013.

151.- Latus J, Ulmer C, Fritz P, Rettenmaier B, Biegger D, Lang T, et al. Encapsulating peritoneal sclerosis: a rare, serious but potentially curable complication of peritoneal dialysis-experience of a referral centre in Germany.

Nephrol Dial Transplant. 2013;28(4):1021-30.

152.- del Peso G, Bajo MA, Gil F, Aguilera A, Ros S, Costero O, et al. Clinical experience with tamoxifen in peritoneal fibrosing syndromes. Adv Perit Dial. 2003;19:32-5.

ANEXO A

Los resultados presentados en esta tesis han sido parcialmente publicados o enviados para publicar en:

-Artículos originales:

- **De Sousa E**, Del Peso G, Bajo M, Castro M, Celadilla O, Martínez V, Selgas R. Experiencia de 30 años en una unidad de Diálisis peritoneal: Supervivencia a largo plazo. *Nefrología*, 2013;33(4):546-551.

- **De Sousa E**, Del Peso G, Álvarez L, Ros S, Mateus A, Aguilar A, Selgas R, Bajo MA. Peritoneal resting with heparinized lavage reverses peritoneal type I membrane failure. A comparative study with the effects of resting on normal membranes. En proceso de revisión en *Nephrology, Dialysis and Transplantation*.

- **De Sousa E**, Del Peso G, Bajo MA, Álvarez L, Ossorio M, Gil F, Bellon T, Selgas R. Can we avoid EPS development with early interventions? The potential role of tamoxifen. A single-center study. En proceso de revisión en *Peritoneal Dialysis International*.

Otros trabajos publicados durante el desarrollo de esta tesis:

Revisiones:

-**De Sousa E**, Del Peso G, Bajo M, Ossorio M, Aguilar A, Gil F, Selgas R. Peritonitis esclerosante encapsulante asociada a la diálisis peritoneal. Una revisión y una iniciativa unitaria europea para abordar el cuidado de una enfermedad rara. *Nefrología*. 2012; 32(6): 707-14

Los resultados presentados en esta tesis han sido parcialmente

presentados en congresos científicos:

Comunicaciones orales:

- **De Sousa E**, Del Peso G, Bajo M, Castro M, Celadilla O, Martínez V, Selgas R. Esclerosis Peritoneal Encapsulante: Experiencia de mas de 30 años en una unidad de Diálisis Peritoneal: Supervivencia a largo plazo. SOCANE, 2013.

- **De Sousa E**, Del Peso G, Bajo M, Ossorio M, Aguilar A, Gil F, Selgas R. Esclerosis peritoneal encapsulante: Experiencia de más de 30 años en un centro. SEN, Octubre de 2012, SOMANE 2012. Reconocimiento a la mejor comunicación oral.

- **De Sousa E**, Del Peso G, Bajo M, Ossorio M, Aguilar A, Gil F, Selgas R. Esclerosis Peritoneal Encapsulante: Experiencia de más de 30 años en un Centro. SEN, Gran Canaria, 2012.

Poster:

- **De Sousa E**, Del Peso G, Bajo MA, Alvarez L, Ossorio M, Gil F, Selgas R. Experiencia Unicéntrica de 30 años en Peritonitis Esclerosante Encapsulante (PES) y estados pro- PES. SOCANE, 2013.

- **De Sousa E**, Del Peso G, Bajo MA, Alvarez L, Ossorio M, Gil F, Selgas R. Uso profiláctico de tamoxifeno en pacientes en diálisis peritoneal con riesgo de esclerosis peritoneal. SOMANE, 2013.

ANEXO B

EXPERIENCIA DE 30 AÑOS EN UNA UNIDAD DE DIALISIS PERITONEAL: SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO

Erika De Sousa¹, M-AuxiliadoraBajo¹, Gloria Del Peso¹, Olga Celadilla, M-José Castro, Isabel Muñoz, Victoria Martínez,Rafael Selgas¹.

Servicio de Nefrología del Hospital Universitario La Paz.

Publicado en la Revista Nefrologia.

Nefrología, 2013;33(4):546-551.

Thirty years in a peritoneal dialysis unit: long-term survival

Erika De Sousa-Amorim, M. Auxiliadora Bajo-Rubio, Gloria del Peso-Gilsanz, M. José Castro, Olga Celadilla, Rafael Selgas-Gutiérrez

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Paz. Universidad Autónoma de Madrid (Spain)

Nefrología 2013;33(4):546-51

doi:10.3265/Nefrologia.pre2013.Apr.11956

ABSTRACT

Introduction: Peritoneal dialysis (PD) is an established renal replacement therapy technique which thanks to the technological and clinical advances has improved its survival rates in recent years. **Objectives:** The aim of this study was to evaluate patient and technique survival in PD over 30 years, according to the different decades in order to consolidate its usefulness in healthcare. **Method:** Retrospective cohort study including all patients in the PD programme of the Hospital Universitario La Paz (Madrid), from 1980 to 2010. Demographic and clinical variables were collected from medical records. **Results:** A total of 667 patients were included, 54.4% male, with a mean age of 51.47 years and a median follow-up period of 23.1 months. There was a progressive increase in PD incident patients, especially in automated PD (APD). Patient survival at 5 years was 54%, with a median of 64.66 months, increasing significantly in the last decade ($P=0.000$). Age, comorbidity, male sex, chronic ambulatory PD (CAPD) and diabetes were predictors of patient survival. Technique survival at 5 years was 64.2% with a median of 82 months. The success of the technique was greater in younger patients on APD and with lower comorbidity. **Conclusions:** Over 30 years, we found an increase in incident patients. Age, comorbidity and diabetes still continue to be the main determining factors for survival.

Keywords: Peritoneal dialysis. Mortality. Technique survival. Patient survival.

Experiencia de 30 años en una unidad de diálisis peritoneal: supervivencia a largo plazo

RESUMEN

Introducción: La diálisis peritoneal (DP) es una técnica establecida de tratamiento renal sustitutivo que gracias a los avances tecnológicos y clínicos ha mejorado sus tasas de supervivencia en los últimos años. **Objetivos:** Evaluar la supervivencia del paciente y la técnica en DP a lo largo de 30 años y según las décadas para consolidar su utilidad sanitaria. **Métodos:** Estudio retrospectivo de cohorte de todos los pacientes del programa de DP del Hospital Universitario La Paz (Madrid) desde 1980 a 2010. Variables demográficas y clínicas fueron recolectadas de los registros clínicos. **Resultados:** Se incluyeron 667 pacientes, 54,4 % varones, con edad media de 51,47 años y una mediana de seguimiento de 23,1 meses. Se observó un aumento progresivo de pacientes incidentes, especialmente en DP automatizada (DPA). La supervivencia del paciente a 5 años fue de 54 %, con una mediana de 64,66 meses, con un aumento significativo en la última década ($p = 0,000$). La edad, la comorbilidad, el sexo masculino, la DP crónica ambulatoria (DPCA) y la diabetes fueron predictores de la supervivencia del paciente. La supervivencia de la técnica a los 5 años fue del 64,2 % y la mediana de 82 meses. El éxito de la técnica fue mayor en jóvenes, en DPA y con menor comorbilidad. **Conclusiones:** Durante 30 años se observó un aumento de los pacientes incidentes. La edad, la comorbilidad y la diabetes siguen siendo los principales determinantes de la supervivencia.

Palabras clave: Diálisis peritoneal. Mortalidad. Supervivencia técnica. Supervivencia de pacientes.

Correspondence: Erika De Sousa-Amorim
Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Paz.
Universidad Autónoma de Madrid.
Paseo La Castellana, 261. 28047 Madrid. (Spain).
e.desousa.amorim@gmail.com

INTRODUCTION

Dialysis is a dynamic process subject to the influences of clinical advances and technological innovations. Peritoneal

dialysis (PD) is a technique that has been widely used in the treatment of chronic kidney disease (CKD) since the beginning of 1980s, with over 100,000 patients worldwide. In Spain, according to the latest data of the 2011 Renal Disease Registry, the prevalence of CKD was 1078 per million population (pmp), with 5.27% of these patients on PD.¹

PD is a valid option for renal replacement therapy, which has shown similar survival rates to haemodialysis (HD), but with major differences in certain groups, particularly in terms of age and the presence of diabetes (DM).²⁻⁶ Survival rates in PD are variable, because there are multiple reports of retrospective cohorts with rates ranging from 50% to 70% at five years,⁷⁻¹⁰ although the longest experience reported to date of 25 years in Turkey⁹ shows rates of 68.9%, with a significant increase in patient survival in the last period, a phenomenon that has been reported in many series. This improvement in survival experienced by PD in recent years is potentially related to changes in normal practice and the introduction of improvements, enabling better results to be achieved.

The main objective of this study was to assess the survival of the technique and patients over the 30 years in which our PD unit has been operating, comparing the results from the different decades and assessing the main factors that influence mortality in patients.

PATIENTS AND METHODS

All patients who started PD in our unit and were able to be trained for the technique from January 1980 to December 2010 were analysed retrospectively. We evaluated a total of 667 patients and those under 18 years of age were excluded. The cohort was divided into three periods, corresponding to each successive decade (1980-1990, 1991-2000 and 2001-10), and comparative studies were carried out between the three groups with regard to initial comorbidity, patient survival and technique survival.

Data were collected from medical records: age at start of PD, sex, cause of CKD, DM, comorbidity according to the Charlson index,^{11,12} origin before the start of the technique (transplant, HD, CKD consultation or acute renal failure [ARF]), mean duration of the technique, PD stage (if patients had more than one period on PD after a failed renal transplantation or recovery of renal function), status at the end of follow-up (death, transplantation, transfer to HD or continuation of the technique) and cause of death, if relevant.

Failure of the technique was defined as transfer to HD and the determining factors were categorised as ultrafiltration failure, mechanical problems, patient decision, peritonitis, catheter-related problems and insufficient dialysis.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS software version 13.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). All data are expressed using measures of central tendency and dispersion (means \pm standard deviation) for quantitative variables and frequencies for qualitative variables; for statistical inference, data comparison was carried out using the χ^2 test and Student's *t* test in accordance with the types of variables. We used the Kaplan-Meier method for technique and patient survival and the log-rank test to compare the curves. For multivariate analyses, we used the Cox proportional hazards model. A *P* value below .05 was considered significant. In patient survival analysis, patients who were lost to follow-up, who received a kidney transplant, recovered renal function or were transferred to HD were censored. In the technique survival analysis, patients who were lost to follow-up, those who recovered renal function, died or received a kidney transplant were censored.

RESULTS

Patient characteristics

The general profile of the patients is illustrated in Table 1. 54.4% were male, the mean age at the start of PD was 51.47 \pm 15.89 years and the follow-up mean was 30.6 \pm 28 months (median 23.1 months).

The causes of CKD were in 131 (19.6%) cases, tubulointerstitial nephritis, in 131 (19.6%) cases, diabetic nephropathy, in 114 (17.1%) cases, chronic glomerulonephritis, in 73 (10.9%) cases, unknown, in 66 (9.9%) cases, autosomal dominant polycystic kidney and liver disease, in 61 (9.1%) cases, hypertensive nephropathy, in 59 (8.8%) cases, systemic diseases, in 15 (2.2%) cases, vascular and in 7 (1%) cases, hereditary kidney diseases.

The reasons for starting PD were in 498 (74.7%) patients, due to CKD progression, in 57 (8.5%), due to loss of renal graft, in 67 (10%), due to transfer from HD and in 45 (6.7%) patients, non-recovery from an episode of ARF.

Solutions used in peritoneal dialysis

A total of 146 patients (21.59%) used icodextrin and from 2004, we used the biocompatible PD solutions in 138 (21%) patients. We did not find any differences in the survival between patients who were treated with or without icodextrin (*P*=.5) and those treated or not with biocompatible PD solutions.

Table 1. Baseline characteristics of peritoneal dialysis patients according to decade

	1980-1990	1991-2000	2001-2010	Total	Significance
Number of patients	192 (28.8%)	203 (30.4%)	272 (40.8%)	667 (100%)	ns
Mean age (years ± SD)	49.71±15.21	52.59±15.38	51.88±16.67	51.47±15.89	ns
Over 65 years of age	33 (17.2%)	54 (26.6%)	66 (24.3%)	153 (22.9%)	ns
Female	107 (55.7%)	95 (46.8%)	102 (37.5%)	304 (45.6%)	ns
Diabetes mellitus	52 (27.1%)	54 (26.6%)	49 (18%)	155 (23.3%)	0.03
CI without age (± SD)	3.56±1.6	3.76±1.73	3.36±1.63	3.54±1.66	ns
CI with age	5.23±2.24	5.64±2.59	5.18±2.49	5.34±2.46	ns
APD	0	22 (10.8 %)	144 (52.9%)	166 (24.9%)	0.000

SD: standard deviation; APD: automated peritoneal dialysis; CI: Charlson index; ns: not significant.

Comparative data according to decades

The data are displayed in Table 1. We observed a progressive increase in the number of incident patients in the three periods. No differences were observed in age, sex, Charlson index, follow-up time or cause of CKD on comparing the three periods, with the most common causes of CKD being tubulointerstitial nephritis (19.6%) and DM (19.6%). In the last period, we observed a higher incidence of diabetic patients ($P=.03$), patients on automated PD (APD) ($P=.000$) and patients whose origin was a kidney transplant ($P=.000$).

Reasons for discontinuing peritoneal dialysis

At the end of the study, 199 (29.8%) patients died, 232 (34.8%) received a kidney transplant, 149 (22.3%) were transferred to HD, 38 (5.7%) were transferred to another centre, 14 (2.1%) recovered renal function and 35 (5.2%) continued on PD.

We observed a significant increase in PD discontinuation due to renal transplantation ($P=.000$) over the three decades, with a decrease in the mortality rate ($P=.0001$), without observing differences in the transfer to HD. The patients who received a transplant were significantly younger, had a lower Charlson index score and lower prevalence of DM (Table 2).

Analysis of patient survival

The main cause of death was cardiovascular, followed by infection, without significant differences being observed over the three periods. The median survival was 64.66 months. The overall survival of the patients was 92, 73, 54, 36 and 19.6% at 1, 3, 5, 7 and 10 years. A significant decrease in mortality was observed between the second and third decades ($P=.04$) (Figure 1). The main risk factors that influenced patient survival were age greater than 65 years ($P=.000$), male sex ($P=.037$), a Charlson index score >5 ($P=.000$), DM ($P=.000$), type 2 DM in particular ($P=.000$), and chronic ambulatory PD (CAPD) ($P=.03$).

In the Cox multivariate model, the Charlson index, age and HD origin were related to patient survival.

Analysis of technique survival

The survival of the technique was 93.4, 78.5, 64.2, 47.1 and 39.6% at 1, 3, 5, 7 and 10 years. Median survival was 82 months. The reasons for transfer to HD were: membrane failure in 38 (25.5%) patients, peritonitis in 33 (22.14%), wall problems in 16 (10.73%), patient decision in 44 (29.5%), insufficient dialysis in 2 (1.34%), catheter malfunction in 2 (1.34%) and various causes in 14 (9.39%). The main risk factors for technique survival were age >65 years ($P=.000$), Charlson index scores >5 ($P=.000$), DM

Table 2. Reasons for discontinuing the technique

	1980-1990	1991-2000	2001-2010	Total	Significance
Technique failure	47 (24.5%)	44 (21.7%)	58 (21.3%)	149 (22.3%)	ns
Death	80 (41.7%)	70 (34.5%)	49 (18%)	199 (29.8%)	0.000
Renal transplant	49 (25.5%)	72 (35.5%)	111 (40.8%)	232 (34.7%)	0.000
Follow-up (months ± SD)	40.84±38.60	29.09±24.13	24.50±18.27	30.66±28.03	ns

SD: standard deviation; ns: not significant.

($P=0.000$), type 2 DM ($P=0.000$) and CAPD modality ($P=0.034$). No differences were observed over the three decades (Figure 2). In the Cox multivariate model, the Charlson index, age, DM, type 2 DM and ADP are independently related to the survival of the technique.

DISCUSSION

In the present study, we assessed patient and technique survival in our PD unit after 30 years of experience, comparing the results in the different decades.

According to the 2011 Spanish Renal Disease Registry, the prevalence of CKD in Spain is 1078 pmp and over the years, we have observed an increase in the use of PD as an initial treatment option, although it continues to be the least employed treatment modality (5.27%).¹

The demographic characteristics of the patients in this study are similar to the characteristics of those starting dialysis in Spain. The proportion of diabetic patients in our cohort was 23.3% and the main causes of kidney disease were DM and tubulointerstitial nephritis, which is similar to data reported in other cohorts in Spain, such as that of the registry of Andalusia.^{13,14}

Overall patient survival at five years in our cohort was 54%, which is similar to rates reported in other studies,⁷⁻¹⁰ with a significant decrease in mortality between the second and third decades. The improvement in the prognosis of PD patients has been evident in recent decades, as is demonstrated by data in the Renal Registry of Renal Diseases and also in the 2009 ERA-EDTA European population registries.¹⁵ In Spain, Quiros-Ganga reported the experience of PD in Andalusia after 12 years, comparing the results before and after the intro-

duction of biocompatible PD solutions, and improvements in survival could be observed in the last period.¹³

In line with other studies, age and DM were independent predictors of patient survival.^{10,16,17} Improved survival was observed in APD, similar to the results shown by Mujais et al. in the United States;¹⁰ this may be due to variables not taken into account in the study that define the profile of patients starting on APD, such as increased compliance with treatment and possibly higher ultrafiltration, which has an influence on survival.

The comorbidity of patients in our study was measured by the Charlson index, and in PD it has proven to be a good predictor and more useful than age, DM or cardiovascular disease separately.¹² In this study, comorbidity was associated with reduced survival of the technique and the patient.

Other factors not analysed in this study were shown to influence survival in PD patients, such as serum albumin, serum creatinine, high blood pressure, residual renal function, the peritonitis rate, the creatinine dialysate/plasma ratio and Kt/v urea,^{7,9} but most studies agree that PD patient survival is influenced to a much greater extent by the conditions at the beginning of the technique (age, comorbidity and DM) and that these other factors play a marginal role after statistical adjustments are made, including multiple variables.⁶

In our unit, the survival rate for the technique at five years was 64.2%. In general, the rates reported in other series are variable, with rates at five years from 20% to 68.2%, the latter being described by Nakamoto et al.¹⁸ in the Japanese population in 2006, which is similar to that described in our series. It is important to highlight that the psychosocial factors that primarily include the voluntary decision to withdraw the technique, usually due to the inability to care for oneself, are the main cause of failure (29.5%) in our series and constitute a factor on which technological advances and improved dialysis practices have less influence.

Failure rates for the technique show much variability between the different centres, as has been demonstrated in multiple studies.^{10,19-21} Huismans et al. analysed several Dutch registration centres and found that this variation is related to the absolute number and proportion of PD patients, with low survival being displayed for the technique in centres with less than 20 patients.

Data from our centre represent the longest accumulated experience (30 years) reported to date in the literature. We have seen an increased incidence of PD patients over the three decades, with a significant decrease in mortality between the second and third decade. It is possible that over time certain factors, such as better patient selection, the centre's own experience in the technique (collective learning curve), knowledge of the most appropriate dialysis doses, the use of bio-

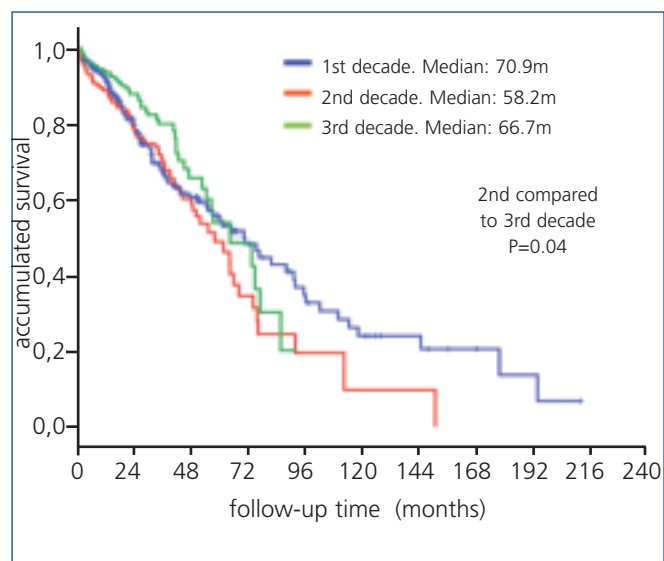


Figure 1. Survival curves by decade (1980-2010).

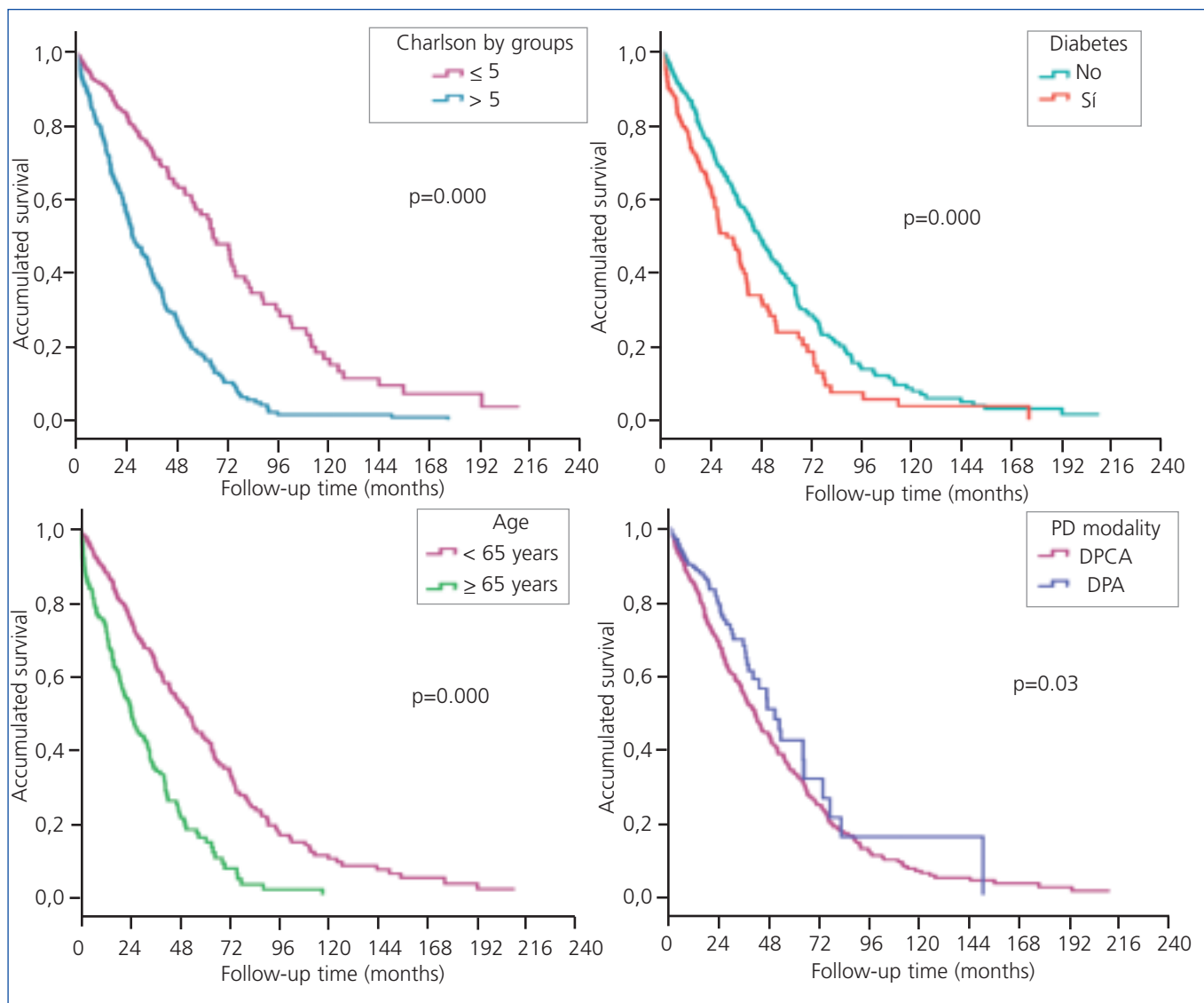


Figure 2. Risk factors that influence patient survival. Univariate analysis by: Charlson Index (A), diabetes mellitus (B), age (C) and peritoneal dialysis modality (D).

DP: peritoneal dialysis; DPA: automated peritoneal dialysis; DPCA: chronic ambulatory peritoneal dialysis.

compatible PD solutions, the increased use of APD and continuity of medical and nursing care have contributed to better outcomes in our centre.

In terms of its limitations, the design is a single-centre, retrospective study, and as such, we cannot rule out the effect of the centre on survival. Moreover, other factors related to the quality of dialysis, the characteristics of the peritoneal membrane and the peritonitis rate, among others, that may influence patient or technique survival, were not taken into account in this study, although they were analysed in other specific studies.

We conclude that in our PD unit, after 30 years of experience, we have seen an increase in the incidence of pa-

tients, greater use of APD and an improvement in survival. The maturity of the technique is demonstrated with these indicators, but each patient continues to require high quality care.

Acknowledgements

The authors wish to express their gratitude to the Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica (IRSIN) and REDinREN (RETICS 06/0016 of ISC III).

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest related to the contents of this article.

REFERENCES

1. Registro Español de Enfermos Renales. Informe de Diálisis y Trasplante 2011. Available at: <http://www.senefro.org/modules/webstructure/files/reercongse2012.pdf>
2. Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, Van Manen JG, Boeschoten EW, Krediet RT; Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis Study Group. Hemodialysis and peritoneal dialysis: comparison of adjusted mortality rates according to the duration of dialysis: analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis 2. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(11):2851-60.
3. Liem YS, Wong JB, Hunnik MGM, de Charro FT, Winkelmayer WC. Comparison of hemodialysis and peritoneal dialysis survival in The Netherlands. *Kidney Int* 2007;71(2):153-8.
4. Vonesh EF, Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ. The differential impact for risk factors on mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2004;66:2389-401.
5. Mehrotra R, Chiu Y, Kalantar-Zadeh K, Bargman J, Vonesh E. Similar outcomes with hemodialysis and peritoneal dialysis in patients with end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 2011;171(2):110-8.
6. Remón Rodríguez C, Quirós Ganga PL. La evidencia actual demuestra una equivalencia de resultados entre las técnicas de diálisis. *Nefrología* 2011;31(5):520-7.
7. Cueto-Manzano AM, Quintana-Pina E, Correa-Rotter R. Long-term CAPD survival and analysis of mortality risk factors: 12-year experience of a single Mexican center. *Perit Dial Int* 2001;21:148-53.
8. Han SH, Lee SC, Ahn SV, Lee JE, Choi HY, Kim BS, et al. Improving outcome of CAPD: twenty-five years' experience in a single Korean center. *Perit Dial Int* 2007;27:432-40.
9. Sipahioglu MH, Aybal A, Unal A, Tokgoz B, Oymak O, Utas C. Patient and technique survival and factors affecting mortality on peritoneal dialysis in Turkey: 12 years' experience in a single center. *Perit Dial Int* 2008;28:238-45.
10. Mujais S, Story K. Peritoneal dialysis in the US: evaluation of outcomes in contemporary cohorts. *Kidney Int Suppl* 2006;(103):S21-6.
11. Charlson ME, Pompei P, Ales K, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-83.
12. Fried L, Bernardini J, Piraino B. Charlson comorbidity index as a predictor of outcomes in incident peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;37:337-42.
13. Quirós-Ganga P, Remón-Rodríguez C. Logrando mejores resultados para la diálisis peritoneal en los últimos años. *Nefrología* 2012;32(5):587-96.
14. Kolesnyk I, Dekker F, Boeschoten E, Krediet R. Time-dependent reasons for peritoneal dialysis technique failure and mortality. *Perit Dial Int* 2010;30:170-7.
15. Kramer A, Stel V, Zoccali C, Heaf J, Ansell D, Grönhagen-Riska C, et al. An update on renal replacement therapy in Europe: ERA-EDTA Registry data from 1997 to 2006. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(12):3557-66.
16. Chidambaram M, Bargman J, Quinn R, Austin PC, Hux JE, Laupacis A. Patient and physician predictors of peritoneal dialysis technique failure: a population based, retrospective cohort study. *Perit Dial Int* 2011;31(5):565-73.
17. Rodríguez CR, Quirós PL, Cunqueiro JM, Ruiz SR, Fosalba NA, Fernández AR, 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(1):46-53.
18. Nakamoto H, Kawaguchi Y, Suzuki H. Is technique survival on peritoneal dialysis better in Japan? *Perit Dial Int* 2006;26:136-43.
19. Huisman RM, Niewenhuizen MG, de Charro FT. Patient-related and centre-related factors influencing technique survival of peritoneal dialysis in The Netherlands. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1655-60.
20. Schaubel DE, Blake PG, Fenton SSA. Effect of renal center characteristics on mortality and technique failure on peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2001;60:1517-24.
21. Afolalu B, Troidle L, Osayimwen O, Bhargava J, Kitsen J, Finkelstein FO. Technique failure and center size in a large cohort of peritoneal dialysis patients in a defined geographic area. *Perit Dial Int* 2009;29(3):292-6.