



# Predictores de la mortalidad precoz en diálisis

F. Caravaca, M. Arrobas, J. L. Pizarro, B. Cancho, J. J. Cubero, J. F. Espárrago, M. C. García y E. Sánchez-Casado

Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Cristina. Badajoz.

## RESUMEN

*La mortalidad entre los pacientes sometidos a diálisis sigue siendo elevada. Una importante proporción de estos pacientes fallece pocos meses después del inicio del tratamiento. Con el objetivo de establecer cuáles son los principales determinantes de la mortalidad precoz en diálisis se realizó este estudio en 140 pacientes que comenzaron diálisis de forma no urgente. La edad fue de  $61 \pm 13$  años y el tiempo medio de seguimiento de  $20 \pm 12$  meses. La nefropatía diabética fue la etiología más prevalente de insuficiencia renal (30%). Antes del inicio de la diálisis se recogieron los siguientes datos: características demográficas y clínicas, entre las que se incluyó el estado de nutrición determinado por la Estimación Subjetiva Global (ESG), tiempo de seguimiento en la consulta pre-diálisis (superior o inferior a 3 meses), tratamiento con eritropoyetina, acceso vascular funcionando, función renal (aclaramiento de creatinina, aclaramiento de urea y Kt/V urea), datos hematológicos y bioquímicos, incluyendo albúmina, bicarbonato, transferrina, PTH, proteína C reactiva, además del cálculo de la tasa de catabolismo protéico y del porcentaje de masa magra, normalizados ambos al peso ideal. Mediante la regresión de riesgo proporcional de Cox con ajuste a la edad (superior o inferior a 65 años), se determinó en análisis multivariable cuál fue el mejor predictor de la mortalidad durante el período de seguimiento.*

*El 60% de los pacientes presentaba algún proceso comórbido asociado, y el 35% padecía enfermedad cardiovascular. El 48% de los pacientes tenían algún grado de desnutrición según la ESG. El aclaramiento medio de creatinina corregido a  $1.73 \text{ m}^2$  y el Kt/V urea fueron  $9,50 \pm 2,64 \text{ ml/min}$  y  $1,47 \pm 0,44$  respectivamente. Durante el período de seguimiento fallecieron 41 pacientes (29%) (mortalidad anual del 17%). El mejor determinante de la mortalidad ajustado a la edad fue el estado de nutrición según la ESG (odds ratio: 2,32, IC 95% 1,54-3,48,  $p < 0,001$ ). En un segundo análisis en el que no se incluyó la ESG, la historia previa de enfermedad cardiovascular (odds ratio: 2,07, IC 95%: 1,06-4,06,  $p = 0,032$ ), y el porcentaje de masa magra/peso ideal (odds ratio: 0,96; IC 95%: 0,93-0,99;  $p = 0,042$ ) fueron los mejores determinantes de la mortalidad.*

*En conclusión, marcadores del estado de nutrición tales como la ESG y la masa magra normalizada al peso ideal, junto con la historia previa de enfermedad vas-*

Recibido: 6-XI-2000.

En versión definitiva: 13-II-2001.

Aceptado: 19-II-2001.

**Correspondencia:** Dr. F. Caravaca  
Servicio de Nefrología  
Hospital Infanta Cristina  
06080 Badajoz  
E-mail: fcaravacam@senefro.org

cular fueron los principales predictores de la mortalidad precoz en pacientes que iniciaron un tratamiento de diálisis. Un mejor control del número y severidad de los procesos comórbidos podría reducir la mortalidad en los pacientes con insuficiencia renal terminal.

Palabras clave: **Comorbilidad. Diálisis. Mortalidad. Nutrición.**

## PREDICTORS OF EARLY MORTALITY IN DIALYSIS PATIENTS

### SUMMARY

*The mortality among end-stage renal failure (ESRF) patients undergoing renal replacement therapy (RRT) remains high. An important proportion of these patients die shortly after the initiation of RRT. The present study aims to determine the best predictors for the early mortality in a group of 140 ESRF patients who initiated RRT between October 96 and December 99. The mean age of the study group was  $61 \pm 13$  years, and the mean follow-up time was  $20 \pm 12$  months. Diabetic nephropathy was the most prevalent etiology of renal failure (30%). The following data, collected immediately before the initiation of RRT, were included as independent variables: demographic and clinical characteristics, including the nutritional status established by the Subjective Global Assessment (SGA), follow-up time in the predialysis clinic (less or longer than 3 months), EPO therapy, vascular access, renal function (creatinine and urea clearances, and Kt/V urea), hematological and biochemical data including serum albumin, bicarbonate, transferrin, PTH and C-Reactive protein, as well as the protein catabolic rate and the percent of lean body mass normalized for ideal body weight, calculated from the 24 h total urine excretion of nitrogen and creatinine. The Cox proportional hazard regression model, stratified for an age over or less than 65 year, was utilized to determine the best predictors for the mortality during the study period.*

*Sixty percent of patients had at least one comorbid condition, and 35% had cardiovascular diseases. Mild-moderate or severe malnutrition was observed in 48% of patients. The creatinine clearance and Kt/V urea before the initiation of RRT were:  $9.50 \pm 2.64$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> and  $1.47 \pm 0.44$ , respectively. Forty-one patients died during the study period (annual death rate: 17%). The best predictor of mortality was the nutritional status assessed by the SGA (OR: 2.32, IC 95% 1.54-3.48,  $p < 0.0001$ ). In a second analysis in which the SGA was removed from the model, the previous history of cardiovascular diseases (OR: 2.07, CI 95%: 1.06-4.06,  $p = 0.032$ ), and the percent of lean body mass/ideal weight (OR: 0.96; IC 95%: 0.93-0.99;  $p = 0.042$ ), proved to be the best predictor of mortality.*

*In conclusion, nutritional indices prior to the initiation of RRT, and the previous history of cardiovascular diseases were the best predictors of the early mortality in this unselected population on dialysis. Because nutritional status appeared to be a marker of the severity of the comorbid conditions, a better control of the number and severity of these comorbid conditions may be the best way for reducing the mortality in patients on RRT.*

Key words: **Comorbidity. Dialysis. Malnutrition. Mortality.**

### INTRODUCCIÓN

A pesar de los importantes avances en el tratamiento de la depuración extrarrenal, la mortalidad

entre los pacientes con insuficiencia renal terminal continúa siendo elevada. Sin duda la flexibilidad de las unidades de diálisis para aceptar pacientes cada vez más añosos y con patologías asociadas más nu-

merosas y severas son dos factores que podrían explicar esta discrepancia.

La muerte precoz tras el inicio de un tratamiento de diálisis es quizá uno de los eventos más frustrantes tanto para el nefrólogo que la prescribió, como para los familiares del finado, que en muchas ocasiones no recibieron una información más explícita sobre la posibilidad de este suceso. Así, un más exacto conocimiento de aquellos factores clínicos o bioquímicos que en el momento del inicio del tratamiento de diálisis van a predecir la mortalidad precoz, ayudaría a mejorar la información sobre el pronóstico, y quizá serviría para diseñar nuevas estrategias encaminadas a reducir la mortalidad de los pacientes con insuficiencia renal crónica.

En los últimos años se ha planteado con gran preocupación en Estados Unidos y diversos países de Europa el efecto negativo que sobre la mortalidad y morbilidad del paciente con insuficiencia renal puede suponer su remisión tardía al nefrólogo<sup>1-7</sup>, aunque no todos los estudios han sido coincidentes con esta opinión<sup>8</sup>. Otros factores que han suscitado gran interés por su potencial efecto negativo sobre el pronóstico del paciente insuficiente renal son: la albúmina sérica o el estado de nutrición en general<sup>4,7-11</sup>, la severidad de la insuficiencia renal y su relación con el estado de nutrición<sup>12</sup>, los procesos comórbidos<sup>7,8,13-15</sup>, y el inadecuado control de la anemia<sup>15-17</sup>.

En un intento por establecer cuáles fueron los mejores predictores de la mortalidad precoz en nuestra población de diálisis, se realizó este estudio consistente en analizar los principales datos clínicos y bioquímicos protocolizados inmediatamente antes del inicio del tratamiento de diálisis en 140 pacientes no seleccionados seguidos en la consulta prediálisis.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### Pacientes

El grupo de estudio consistió en 140 pacientes (71 varones y 69 mujeres) seguidos en la consulta prediálisis, que comenzaron diálisis entre octubre de 1996 y diciembre 1999. No hubo ningún otro criterio de selección o exclusión del estudio. La edad media fue de  $61 \pm 13$  años (rango 16-84 años). La etiología de la insuficiencia renal fue: nefropatía diabética (42 pacientes, 30%); glomerulopatías (22 pacientes, 16%); nefropatía intersticial crónica (27 pacientes, 19%); poliquistosis (15 pacientes, 11%); nefropatía isquémica (9 pacientes; 6%); enfermedades sistémicas (amiloidosis) (2 pacientes, 1%); no fi-

liada, entre las que se incluyeron un buen número de pacientes con sospecha de glomerulopatía de hiperfiltración, y enfermedad renal secundaria a hipertensión arterial (23 pacientes, 16%).

El tiempo medio de seguimiento desde el comienzo de la diálisis fue de  $20 \pm 12$  meses (rango 1-46 meses). El tiempo de seguimiento en la consulta prediálisis antes de comenzar la diálisis fue variable. Un 63% (90 pacientes) fue seguido durante más de 3 meses, 58 de los cuales fueron seguidos más de 6 meses. La hemodiálisis fue el método de depuración extrarrenal en 122 pacientes y la diálisis peritoneal en 18 pacientes. Todos los pacientes comenzaron tratamiento de diálisis de una manera programada (no urgente), sin que en ningún caso existieran complicaciones mayores secundarias a la uremia en el momento de iniciar el tratamiento (edema pulmonar, pericarditis, encefalopatía, etc.).

### Estudio clínico y bioquímico

En cada visita del paciente se realizó de forma protocolizada una anamnesis sobre la presencia o ausencia de síntomas urémicos, y sobre sus hábitos de nutrición. A través de la medición del peso y la talla se calculó el índice de masa corporal ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), la superficie corporal ( $\text{m}^2$ ) y el volumen de distribución de urea por el método de Watson<sup>18</sup>. El peso ideal se calculó, siguiendo el concepto de peso saludable, como aquel que corresponde a una determinada talla, resultaba en un índice de masa corporal de  $24 \text{ kg}/\text{m}^2$  para los varones y  $23,5 \text{ kg}/\text{m}^2$  para las mujeres<sup>19</sup>.

Para determinar clínicamente el estado de nutrición se utilizó el método de estimación subjetiva global, descrito originalmente por Detsky<sup>20</sup>. El estado de nutrición se calificó como: sin alteraciones significativas, desnutrición leve-moderada, o desnutrición severa.

Los parámetros analíticos estudiados fueron: hemograma completo (Coulter); perfil bioquímico (Hitachi, Boehringer), que incluía entre otros parámetros: urea, creatinina, colesterol, proteínas totales, albúmina, calcio y fósforo. La concentración de bicarbonato en sangre se determinó mediante gasometría venosa. Otros parámetros estudiados fueron: transferrina y proteína C reactiva (nefelometría), ferritina y PTH intacta (IRMA).

A todos los pacientes se les instruyó para la correcta recolección de la diuresis total en las 24 horas previas a la visita. En esta orina se determinó el volumen, la concentración de creatinina, urea y proteínas.

Con los parámetros bioquímicos en sangre y orina se calculó el aclaramiento de creatinina y de urea por las fórmulas habituales, corrigiéndose a una superficie corporal de 1,73 m<sup>2</sup>. La aproximación del filtrado glomerular fue calculada como la mitad de la suma de los aclaramientos de creatinina y urea, corregida también a una superficie corporal de 1,73 m<sup>2</sup>. El Kt/V de urea fue calculado como el aclaramiento de urea normalizado al volumen de distribución de urea, expresándose este parámetro como semanal.

A través de la excreción de urea en 24 horas, se calculó la generación de nitrógeno ureico, y a partir de este parámetro se determinó la tasa de catabolismo proteico (PNA), según las fórmulas adaptadas a una población con insuficiencia renal avanzada de Cottini y cols., y Maroni y cols., según la descripción combinada de Bergström y cols.<sup>21</sup>. Esta tasa de catabolismo proteico se normalizó al peso ideal. A través de la excreción total de creatinina se calculó la masa magra (masa corporal libre de grasa y edema), según las fórmulas de Forbes y cols.<sup>22</sup>, corrigiendo la tasa de aparición de creatinina con la posible degradación extrarrenal según la concentración de creatinina sérica<sup>23</sup>. Esta masa magra calculada se normalizó también al peso ideal.

### ***Diseño del estudio y análisis estadístico***

La variable pronóstica objetivo del presente estudio fue la muerte en diálisis. Ya que es muy difícil definir cuanto tiempo tiene que transcurrir para que se considere precoz el fallecimiento de un paciente en diálisis, optamos por elegir la definición de muerte precoz como aquella que ocurrió durante el tiempo total de seguimiento de cada uno de los pacientes estudiados, ya que éste fue corto (media de 20 meses).

De este modo, el estudio se basó en un análisis de los predictores de la supervivencia mediante la regresión de riesgo proporcional de Cox. Aquellos pacientes que recibieron un trasplante renal se les consideró como perdidos en su seguimiento. Esta medida fue adoptada porque el riesgo de muerte en el trasplantado no es proporcional a lo largo del tiempo, y éste es significativamente menor que el de los que continúan en diálisis.

La edad es obviamente un factor que determina la mortalidad. Para ajustar los resultados a este hecho, todos los estudios de supervivencia fueron estratificados a una edad menor o mayor de 65 años (mediana de la distribución de edad del grupo estudiado 64,5 años).

Las variables independientes que fueron incluidas en un primer paso del análisis fueron: sexo, índice de masa corporal, estimación subjetiva global, número de procesos comórbidos asociados (0, 1, 2, 3 o más de 3), diagnóstico previo de enfermedad cardiovascular, diabetes, modalidad de diálisis, acceso vascular permanente funcionando antes de comenzar la hemodiálisis, seguimiento en consulta prediálisis más de 3 meses, tratamiento previo con eritropoyetina, tensión arterial sistólica y diastólica, hematócrito, linfocitos, creatinina, aclaramiento de creatinina, aproximación filtrado glomerular, Kt/V urea semanal, colesterol, albúmina, bicarbonato, calcio, fósforo, PTH, ferritina, proteína C reactiva, transferrina, tasa de catabolismo proteico y masa magra, ambas normalizadas al peso ideal. Todas las variables arriba indicadas fueron obtenidas en un período no superior a una semana antes del comienzo de la diálisis.

Los procesos comórbidos fueron agrupados en los siguientes apartados: diabetes, enfermedad cardiovascular, infecciosa o inflamatoria crónica, tumoral, enfermedad sistémica, insuficiencia respiratoria o hepática. Se consideró como historia previa de enfermedad cardiovascular cuando el paciente había padecido uno o varios de los siguientes procesos: infarto agudo de miocardio, angor clínicamente demostrado, obstrucción coronaria demostrada por angiografía, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo con una fracción de eyección igual o menor al 40%, o disfunción diastólica moderada-severa, ictus cerebral, aterosclerosis demostrada angiográficamente de carótida o aneurisma de aorta abdominal. La vasculopatía periférica no se incluyó como variable debido a que el 100% de los pacientes que la padecían también tenían uno o varios de los procesos cardiovasculares más arriba detallados.

Las variables independientes que finalmente entraron en el análisis multivariable se escogieron por tener una  $p < 0,20$  en el análisis univariable. El mejor modelo predictivo se obtuvo mediante el procedimiento de incorporación progresiva condicional.

Para la comparación de medias en el análisis descriptivo de los parámetros asociados a determinados subgrupos, se utilizaron según las características de la comparación y la distribución de las variables los siguientes tests estadísticos: *t* de Student, ANOVA con análisis post-hoc mediante el test Newman-Keuls, o el no paramétrico de Mann-Whitney. Para la comparación de variables discretas se utilizó el test Chi-cuadrado. Los datos se expresan como media y desviación estándar. Se consideró una  $p < 0,05$  como estadísticamente significativa.

## RESULTADOS

### Características clínicas y bioquímicas de los pacientes antes del inicio de la diálisis

Sesenta y cinco pacientes (46%) eran mayores de 65 años. Un 40% de los pacientes no padecía ninguna otra enfermedad asociada a la insuficiencia renal, el 30% tenía un proceso asociado, el 23% dos procesos, y el 7% padecían tres o más procesos comórbidos. El 35% (49 pacientes) presentaba patología cardiovascular. Cincuenta y cuatro pacientes (39%) recibieron eritropoyetina antes de iniciar la diálisis. El aclaramiento medio de creatinina corregido a 1,73 m<sup>2</sup> antes de comenzar la diálisis en el total de

pacientes estudiados fue de 9,50 ± 2,64 ml/min, la aproximación al filtrado glomerular (Ccr-Cu) de 7,26 ± 1,86 ml/min, y el Kt/V semanal de 1,47 ± 0,44.

En la tabla I se detallan los parámetros de función renal, hematocrito, porcentaje de pacientes que fueron tratados con eritropoyetina, y aquellos con acceso vascular funcionando antes de comenzar la diálisis, agrupados según si estos fueron seguidos en la consulta prediálisis más o menos de 3 meses antes del inicio de la diálisis. No hubo diferencias significativas en los parámetros de función renal, aunque aquellos con un seguimiento más corto, comenzaron diálisis con un hematocrito significativamente más bajo, una menor proporción de pacientes tratados con EPO y un menor número de accesos vasculares funcionantes.

**Tabla I.** Parámetros de función renal, hematocrito y porcentaje de pacientes tratados con EPO según el tiempo de seguimiento en consulta prediálisis

	Más de 3 meses seguimiento N = 90	Menos de 3 meses seguimiento N = 50
Creatinina sérica mg/dl	7,20 ± 1,86	7,58 ± 2,18
Ccr 1,73 m <sup>2</sup> , ml/min	9,61 ± 2,20	9,28 ± 3,28
Ccr-Cu 1,73 m <sup>2</sup> , ml/min	7,32 ± 1,55	7,13 ± 2,33
Kt/V urea semanal	1,49 ± 0,42	1,42 ± 0,46
Hematocrito, %	31,2 ± 4,8*	28,2 ± 5,2
Tratados con EPO	47%**	22%
Con acceso vascular funcionante	36%**	11%

\*p < 0,0001, t de Student.

\*\* p = 0,002, Chi cuadrado.

### Estado de nutrición

Según la estimación subjetiva global, 87 pacientes (62%) no tenían desnutrición, 44 (32%) padecían desnutrición leve-moderada, y 9 pacientes (6%) desnutrición severa. En la tabla II se detallan las características antropométricas, bioquímicas y la asociación con procesos comórbidos en los tres subgrupos de acuerdo al estado de nutrición. Las características más notables del paciente urémico terminal que no padecía desnutrición fueron: la menor edad, sin preferencia de sexo, con tendencia a la obesidad, pero que a pesar de ésta tenía una masa magra adecuada a su peso ideal, con una tasa de catabolismo proteico normalizado al peso ideal significativamente mayor que la de los pacientes con desnutrición. La concentración de

**Tabla II.** Características antropométricas, bioquímicas y porcentaje de comorbilidad según el estado de desnutrición determinado por la estimación subjetiva global

	Sin desnutrición N = 87	Leve-moderada N = 44	Severa N = 9
Edad, años	58 ± 13*	67 ± 10	68 ± 10
Sexo, varones/mujeres	43/44	22/22	6/3
Índice masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	29,6 ± 6,6	28,7 ± 5,3	23,3 ± 3,3*
Masa magra/peso ideal, %	75,6 ± 11,1*	62,3 ± 9,2**	51,8 ± 7,4
Tasa catabolismo proteico, g/kg peso ideal/día	1,06 ± 0,27*	0,9 ± 0,23	0,76 ± 0,17
Albúmina, g/dl	3,89 ± 0,60*	3,47 ± 0,50	3,37 ± 0,38
Transferrina, mg/dl	222 ± 56	207 ± 50	222 ± 32
Colesterol, mg/dl	212 ± 48	202 ± 38	187 ± 57
Hematocrito, %	30,5 ± 4,7	29,6 ± 5,9	29,7 ± 4,7
Bicarbonato, mEq/l	19,6 ± 4,5	19,4 ± 4,5	20,5 ± 4,5
Ccr-Cu, ml/min	7,41 ± 1,84	7,08 ± 1,77	6,62 ± 2,42
Kt/V urea semanal	1,48 ± 0,42	1,46 ± 0,44	1,33 ± 0,60
Comorbilidad, %	43%*	86%	100%
Proteína C reactiva, mg/l	6,88 ± 16,1	10,6 ± 10,3	22,2 ± 16,1*

\*p < 0,05 en la comparación de un grupo con cada uno de los restantes.

\*\*p < 0,05 en la comparación de un grupo con uno de los dos restantes.

albúmina sérica era también significativamente más elevada, aunque no hubo diferencias con respecto a la concentración de transferrina, la severidad de la anemia, acidosis o función renal. La asociación con otros procesos comórbidos fue significativamente menor en este grupo, así como la concentración media de proteína C reactiva. Las concentraciones de calcio, fósforo, PTH o ferritina en estos 3 subgrupos no fueron significativamente diferentes.

### Mortalidad y trasplante

Durante el período de seguimiento, fallecieron 41 pacientes (mortalidad anual del 17%). El tiempo medio transcurrido desde el comienzo de la diálisis hasta el fallecimiento osciló entre 1 y 49 meses, con una media de 12 meses.

Las causas de fallecimiento fueron: enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica o accidente vascular cerebral) 17 pacientes; infecciosa 2 pacientes; tumoral 4 pacientes; muerte súbita 12 pacientes; otras causas, entre las que cabe destacar la isquemia mesentérica aguda, 6 pacientes.

Once pacientes fueron trasplantados durante el período de estudio.

### Determinantes de la mortalidad

En el análisis univariable de los factores determinantes de la mortalidad con estratificación a la edad (superior o inferior a 65 años), las variables independientes que mostraron una  $p < 0,20$  fueron: bicarbonato sérico, colesterol, patología cardiovascular, fósforo, PTH, sexo, estimación subjetiva global y tensión arterial sistólica. Mediante el procedimiento de incorporación progresiva condicional, el mejor determinante de la mortalidad fue la estimación subjetiva global (-2 log máxima verosimilitud 291,99,  $p < 0,0001$ ).

En los gráficos de supervivencia (figs. 1 y 2) se detallan las diferencias entre los subgrupos clasificados según el estado de nutrición y estratificados por la edad. Los pacientes menores de 65 años tuvieron una supervivencia global del 80% a los 25 meses, y los mayores de 65 años la supervivencia fue del 55% a los 32 meses. La odds ratio para la estimación subjetiva global fue de 2,32 con unos intervalos de confianza del 95% (IC 95%) entre 1,54 y 3,48. La presencia de desnutrición leve-moderada o desnutrición severa incrementó el riesgo relativo de muerte 2,3 y 5,3 veces respectivamente.

Debido a que el significado biológico de la relación entre desnutrición y muerte en pacientes con insuficiencia renal crónica es incierto, se realizó un

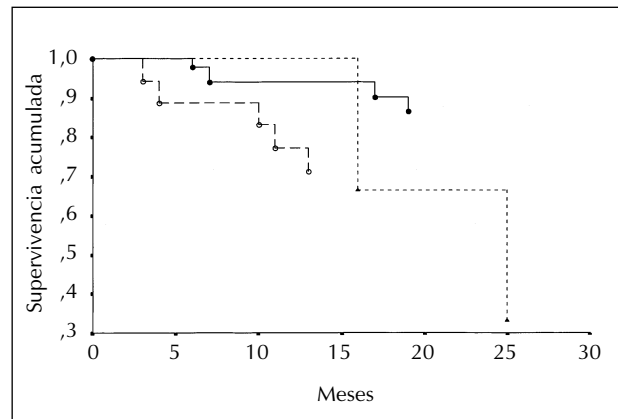


Fig. 1.—Gráfico de supervivencia según el estado de nutrición determinado por la estimación subjetiva global en el grupo de pacientes menores de 65 años. La línea continua representa a los pacientes sin desnutrición, la línea discontinua a los que tenían desnutrición leve-moderada, y la línea de puntos a los pacientes con desnutrición severa.

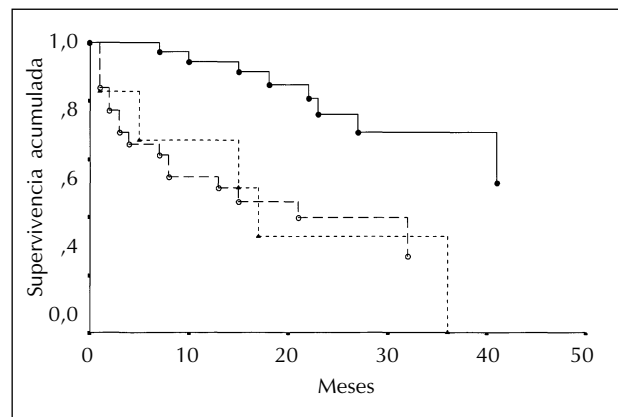


Fig. 2.—Gráfico de supervivencia según el estado de nutrición determinado por la estimación subjetiva global en el grupo de pacientes mayores de 65 años. La línea continua representa a los pacientes sin desnutrición, la línea discontinua a los que tenían desnutrición leve-moderada, y la línea de puntos a los pacientes con desnutrición severa.

segundo análisis en el que la estimación subjetiva global no se introdujo como variable independiente. En el análisis univariable, las variables escogidas para su eventual incorporación en el análisis multivariable fueron: bicarbonato sérico, patología cardiovascular, fósforo, PTH, sexo, tensión arterial sistólica, albúmina, índice de masa corporal y porcentaje de peso magro/peso ideal (tabla III).

Mediante el procedimiento de incorporación progresiva condicional, los mejores determinantes de la mortalidad fueron: la presencia de enfermedad cardiovascular (odds ratio: 2,07, IC 95%: 1,06-4,06,

**Tabla III.** Mejores variables predictivas de la mortalidad en diálisis en el análisis univariable de regresión de Cox con estratificación a la edad

	Coefficiente B	Error estándar	p
Albúmina sérica	-0,606	0,267	0,023
Bicarbonato sérico	-0,106	0,051	0,038
Enf. vascular (0,1)	0,843	0,369	0,022
Fósforo sérico	-0,159	0,11	0,146
PTH	-0,0016	0,0009	0,106
Sexo (mujer = 0, varón = 1)	0,548	0,356	0,123
TA sistólica	-0,0189	0,0068	0,0053
Índice Masa Corporal	0,0591	0,027	0,0317
Porcentaje peso magro/peso ideal	-0,0438	0,02	0,0288

p = 0,032), y el porcentaje de masa magra/peso ideal (odds ratio: 0,96; IC 95%: 0,93=0,99; p = 0,042). En las figuras 3 y 4 se muestra la supervivencia actuarial estratificada a la edad en los pacientes con o sin patología cardiovascular previa. El antecedente de enfermedad cardiovascular fue un importante determinante de la mortalidad, sobre todo en los pacientes menores de 65 años (fig. 3). También es destacable que la concentración de albúmina sérica fue significativamente menor en los pacientes con enfermedad cardiovascular que en el resto ( $3,53 \pm 0,74$  frente  $3,83 \pm 0,47$  g/dl, p = 0,005). El porcentaje medio de masa magra/peso ideal en los 41 pacientes que fallecieron fue del  $63,4 \pm 11,3\%$  frente al  $72,6 \pm 12,5\%$  de los pacientes que sobrevivieron (p < 0,001). El porcentaje de masa magra fue también significativamente menor en los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular ( $64,8 \pm 11,6$  frente a  $72,6 \pm 12,8$ , p = 0,001).

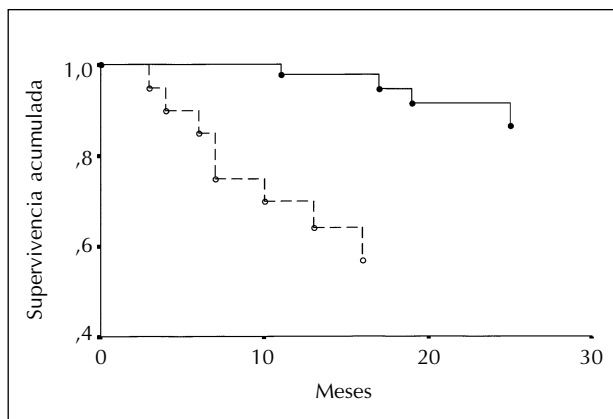


Fig. 3.—Gráfico de supervivencia según la historia previa de enfermedad cardiovascular en los pacientes menores de 65 años. La línea continua representa a los pacientes sin historia de enfermedad cardiovascular.

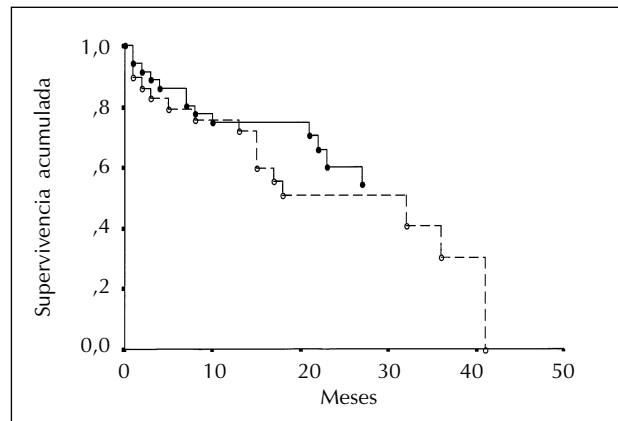


Fig. 4.—Gráfico de supervivencia según la historia previa de enfermedad cardiovascular en los pacientes mayores de 65 años. La línea continua representa a los pacientes sin historia de enfermedad cardiovascular.

## DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio en una población de pacientes con insuficiencia renal crónica que comenzaron tratamiento de diálisis de forma no urgente, muestran que la mortalidad durante los primeros meses viene condicionada por el estado de nutrición, establecido tanto por la estimación subjetiva global como por el porcentaje de masa magra/peso ideal, además de por la historia previa de patología cardiovascular. Aunque la importancia de estos factores fue similar en pacientes mayores o menores de 65 años, es destacable la gran influencia que sobre la mortalidad tuvo la enfermedad cardiovascular en los más jóvenes. Por contra, otras variables como la diabetes mellitus, la concentración de albúmina sérica, el tiempo de seguimiento en la consulta prediálisis, el grado de severidad de la insuficiencia renal en el momento de iniciar la diálisis, el poseer un acceso vascular funcionante, el hematocrito, o el tratamiento con EPO, no entraron a formar parte de la mejor ecuación predictiva de mortalidad.

En el presente estudio se adoptó el término «remisión tardía» cuando el paciente fue seguido en la consulta prediálisis menos de 3 meses antes del comienzo de la diálisis. Debido a que una importante proporción de nuestros pacientes había sido seguido por otros colegas nefrólogos, quizá el término «remisión tardía» no es comparable con los publicados por otros grupos en los que éste es adoptado cuando el paciente no ha sido estudiado por un nefrólogo hasta poco antes del comienzo de la diálisis<sup>1-3</sup>. Este último tipo de pacientes no es tampoco infrecuente en nuestra región, con una impresión generalizada de que la mortalidad precoz podría ser más alta en ellos, sobre todo en aquellos que co-

mienzan diálisis de manera urgente por la presencia de complicaciones mayores secundarias a la uremia.

Desafortunadamente, la inclusión de este tipo de pacientes en el presente estudio se vio dificultada por la carencia en muchos de ellos de los datos bioquímicos protocolizados, o de un mejor conocimiento del número y gravedad de los procesos comórbidos antes del inicio de la diálisis.

La asociación entre desnutrición y mortalidad ha sido repetidamente descrita en pacientes con insuficiencia renal crónica<sup>4, 7-11, 24-26</sup>. En numerosos estudios se ha observado que la albúmina sérica es el mejor marcador bioquímico de mortalidad en diálisis<sup>4, 7, 8, 10, 14</sup>. Aunque en el presente estudio la albúmina sérica se correlacionó con la mortalidad en el análisis univariable, su capacidad predictora se vio superada por la estimación subjetiva global (ESG) o por la masa magra.

La ESG es un método un tanto grosero pero muy efectivo para valorar el estado de nutrición<sup>20</sup>. Cuando se ha utilizado en algunos estudios como variable predictora de mortalidad antes del inicio del tratamiento de diálisis ha probado ser más sensible y específica que la albúmina<sup>11</sup>. La escala de calificación del estado de nutrición que se realiza mediante la ESG es corta (tres calificaciones), comparada con el amplio rango de las concentraciones de albúmina sérica. Además, las modificaciones de la albúmina sérica debidas a la asociación con otros procesos que potencialmente pueden influir en su concentración independientemente del estado de nutrición (síndrome nefrótico), podrían haber distorsionado su relación con la mortalidad en los pacientes en situación prediálisis. Estas peculiaridades podrían ayudar a explicar por qué la ESG se correlacionó mejor con la mortalidad que la albúmina sérica.

Una gran proporción de pacientes insuficientes renales es obeso, y esta característica física se ha relacionado con una mejor supervivencia en diálisis<sup>27, 28</sup>. Sin embargo, el índice de masa corporal no se correlacionó con la supervivencia en el presente estudio. La respuesta que sobre el estado de nutrición precipitan las enfermedades agudas o crónicas se caracteriza por favorecer la neoglucogénesis a través de la movilización de las reservas proteicas o grasas. La movilización y degradación de las proteínas esqueléticas mediante el sistema ubiquitina-proteosoma es más intensa que la movilización de las grasas en pacientes con enfermedades debilitantes<sup>29</sup>. Estos datos podrían ayudar a explicar por qué el porcentaje de masa magra normalizada al peso ideal mostró ser otro buen marcador de la mortalidad en el presente estudio.

Una de las principales críticas de las que ha sido objeto la hipoalbuminemia como determinante de la mortalidad es que no sólo podría ser un marcador de desnutrición, sino que además podría indicar de forma

indirecta un aumento del volumen circulante (hemodilución), o ser consecuencia de una respuesta inflamatoria sistémica (disminución de la síntesis hepática)<sup>30</sup>. Junto con la albúmina sérica, un marcador inespecífico de inflamación como es la concentración sérica de la proteína C reactiva, se ha relacionado con la mortalidad y morbilidad en los pacientes con insuficiencia renal<sup>31, 32</sup>. El origen de esta respuesta inflamatoria sistémica en los pacientes urémicos es incierto, aunque se ha relacionado íntimamente con la malnutrición y las complicaciones ateroscleróticas (síndrome MIA: malnutrición-inflamación-aterosclerosis)<sup>26</sup>. Los resultados del presente estudio demuestran que esta asociación es frecuente en el paciente urémico antes de iniciar el tratamiento de diálisis, y por tanto no se puede atribuir totalmente su desarrollo a los potenciales precipitantes de inflamación inherentes al procedimiento de diálisis (exposición de materiales bioincompatibles o toxinas bacterianas) como ha sugerido por algunos investigadores<sup>33</sup>. De igual modo, la severidad de la uremia por sí sola tampoco parece explicar esta asociación, ya que a igual grado de severidad de la insuficiencia renal, el rango de concentraciones de la proteína C reactiva fue muy amplio. Por el contrario, sí existió relación entre malnutrición-inflamación con la presencia de procesos comórbidos.

Este parámetro de inflamación tomado como variable continua no se correlacionó con la mortalidad. Es posible que un alta variabilidad de la proteína C reactiva<sup>34</sup>, influida tanto por los procesos crónicos como los agudos que inciden en los pacientes urémicos, harían de este parámetro un predictor de mortalidad menos fiable.

Una importante cuestión que plantea la asociación entre el estado de nutrición y la mortalidad es si debemos centrar nuestros esfuerzos en tratar la desnutrición de los pacientes con insuficiencia renal como principal forma de reducir su mortalidad. Parece razonable que se intente mejorar el estado de nutrición en todos los pacientes, aunque en muchas ocasiones la malnutrición va a representar un marcador del grado de severidad de los procesos que la están causando, más que una entidad clínica aislada responsable directamente de la mortalidad. A este respecto, se ha propuesto recientemente clasificar la desnutrición de los pacientes sometidos a diálisis en dos tipos<sup>35</sup>. El tipo 2, asociado a otros procesos comórbidos e inflamación podría ser el más prevalente y difícilmente tratable si el control de las patologías asociadas no es satisfactorio.

La gran importancia que tuvo la enfermedad cardiovascular sobre la mortalidad precoz en diálisis en la población más joven es uno de los hallazgos más notables del presente estudio. Este dato nos debe hacer reflexionar de nuevo sobre la importancia de un más riguroso control y prevención de la enfer-



medad cardiovascular desde los estadios más tempranos de la insuficiencia renal. No es descartable, sin embargo, que la progresión hacia la insuficiencia renal terminal en determinados pacientes con enfermedad vascular hipertensiva, diabetes o aterosclerótica sea simplemente la expresión clínicamente más llamativa del fracaso para prevenir una enfermedad vascular generalizada. En este último caso, los nefrólogos nos encontraríamos con un estrecho margen terapéutico para poder reducir la mortalidad de este creciente grupo de pacientes, sobre todo si la remisión de los mismos se hace poco tiempo antes de la necesidad de inicio de un tratamiento de diálisis.

En conclusión, marcadores del estado de nutrición tales como la ESG y la masa magra normalizada al peso ideal, junto con la historia previa de enfermedad vascular fueron los principales predictores de la mortalidad precoz en pacientes que iniciaron un tratamiento de diálisis. Un mejor control del número y severidad de los procesos comórbidos podría ser el mejor método para reducir la mortalidad en los pacientes con insuficiencia renal terminal.

## BIBLIOGRAFÍA

- Innes A, Rowe PA, Burden RP, Morgan AG: Early deaths o renal replacement therapy: the need for early nephrological referral. *Nephrol Dial Transplant* 7: 467-471, 1992.
- Jungers P, Zingraff J, Albuze P, Chauveau P, Page B, Hannedouche T, Man NK: Late referral to maintenance dialysis: detrimental consequences. *Nephrol Dial Transplant* 8: 1089-1093, 1993.
- Ifudu O, Dawood M, Homel P, Friedman E: Excess morbidity in patients starting uremia therapy without prior care by nephrologist. *Am J Kidney Dis* 28: 841-845, 1996.
- Sesso R, Belasco AG: Late diagnosis of chronic renal failure and mortality on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 11: 24170-2420, 1996.
- Lameire N, Van Biesen W: The pattern of referral of patients with end-stage renal disease to the nephrologist -a European survey. *Nephrol Dial Transplant* 14 (Supl. 6): 16-23, 1999.
- Aroora P, Obrador GT, Ruthazer R, Kausz AT, Meyer KB, Jenuleson CS, Pereira BJ: Prevalence, predictors and consequences of late nephrology referral at a tertiary care center. *J Am Soc Nephrol* 10: 1281-1286, 1999.
- Metcalf W, Khan IH, Prescott GJ, Simpson K, MacLeod AM: Can we improve early mortality in patients receiving renal replacement therapy? *Kidney Int* 57: 2539-2545, 2000.
- Roubicek C, Brunet P, Huiart L, Thirion X, Leonetti F, Dusol B, Jaber K, Andrieu D, Ramananarivo P, Berland Y: Timing of nephrology referral: influence on mortality and morbidity. *Am J Kidney Dis* 36: 35-41, 2000.
- Leavy SF, Straederman RL, Jones CA, Port FK, Held PJ: Simple nutrition indicators as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 31: 997-1006, 1998.
- Herrmann FR, Safran C, Levkoff SE, Minaker KL: Serum albumin level on admission as a predictor of death, length of stay and readmission. *Arch Intern Med* 152: 125-130, 1992.
- Chung SH, Lindholm B, Lee HB: Influence of initial nutritional status on continuous ambulatory peritoneal dialysis patient survival. *Perit Dial Int* 20: 19-26, 2000.
- Mehrotra R, Saran R, Moore HL, Prowant BF, Khanna R, Twardowski ZJ, Nolph KD: Toward targets for initiation of chronic dialysis. *Perit Dial Int* 17: 497-508, 1997.
- Lowrie EG, Lew NL: Death risk in haemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 15: 458-482, 1990.
- Drüeke TB: Aspects of cardiovascular burden in pre-dialysis patients. *Nephron* 85 (Supl. 1): 9-14, 2000.
- Berweck S, Hennig L, Sternberg C, Dingerkus H, Ludat K, Hampl H: Cardiac mortality prevention in uremic patients. Therapeutic strategies with particular attention to complete correction of renal anemia. *Clin Nephrol* 53 (Supl. 1): S80-S85, 2000.
- Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ: Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 10: 610-619, 1999.
- Watson PE, Watson ID, Batt RD: Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr* 33: 27-39, 1980.
- Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodríguez C, Heath CW: Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 341: 1097-1105, 1999.
- Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN: What is subjective global assessment of nutritional status? *J Parenter Enteral Nutr* 11: 8-13, 1987.
- Bergström J, Fürst P, Alvestrand A, Lindholm B: Protein and energy intake, nitrogen balance and nitrogen losses in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 44: 1048-1057, 1993.
- Forbes GB, Bruining GJ: Urinary creatinine excretion and lean body mass. *Am J Clin Nutr* 29: 1359-1366, 1976.
- Mitch WE, Collier VU, Walser M: Creatinine metabolism in chronic renal failure. *Clin Sci* 58: 327-335, 1980.
- Acchiardo SR, Moore LW, Latour PA: Malnutrition as a main factor in morbidity and mortality on hemodialysis patients. *Kidney Int* 24 (Supl. 16): S199-S203, 1983.
- Bergström J, Lindholm B: Malnutrition, cardiac disease and mortality: an integrated point of view. *Am J Kidney Dis* 32: 834-841, 1998.
- Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, Jogestrand T: Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 55: 1899-1911, 1999.
- Wolfe RA, Ashby VB, Daugirdas JT, Agodoa LY, Jones CA, Port FK: Body size, dose of hemodialysis and mortality. *Am J Kidney Dis* 35: 80-88, 2000.
- Fleischmann E, Teal N, Dudley J, May W, Bower JD, Salahudeen A: Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1,346 hemodialysis patients. *Kidney Int* 55: 1560-1567, 1999.
- Mitch WE, Goldberg AL: Mechanisms of muscle wasting -the role of the ubiquitin-proteasome pathway. *N Engl J Med* 335: 1897-1905, 1996.
- Kaysen GA, Stevenson FT, Depner TA: Determinants of albumin concentration in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 29: 658-668, 1997.
- Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C: Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 55: 648-658, 1999.
- Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA: C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 35: 648-658, 1999.
- Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Bianchi AM, Norpoto M, Giovannini L, Palla R, Tetta R: C-Reactive protein as a marker of chronic inflammation in uremic patients. *Blood Purif* 18: 183-190, 2000.
- Kaysen GA, Dubin JA, Müller HG, Rosales LM, Levin NW and the HEMO study group: The acute-phase response varies with time and predicts serum albumin levels in hemodialysis. *Kidney Int* 58: 346-352, 2000.
- Bergström J, Lindholm B: Malnutrition cardiac disease and mortality. *Perit Dial Int* 19 (Supl. 2): S309-314, 1999.