



Facultad de Medicina

**PREDICCIÓN DE MORTALIDAD EN
PACIENTES EN HEMODIÁLISIS:
DISEÑO Y VALIDACIÓN DE UN
ÍNDICE PRONÓSTICO**

Tesis doctoral

Nuria María Rodríguez Mendiola

2012

*A mi madre, mi hermano, mi tata, mi tía
y a Eduardo.*

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Milagros Fernández Lucas, directora de esta tesis, por creer siempre en mí y darme su constante comprensión, ayuda y estímulo, imprescindibles en este bonito trabajo.

Al Dr. Quereda, por inculcarme todo su amor por el paciente y lo preciosa que es la Nefrología.

Al Dr. José Luis Teruel Briones, porque para mí es un modelo en lo humano y profesional.

Al Dr. Ortuño, por su ejemplo de rectitud y dedicación a la práctica médica.

A Javier Zamora, por toda su ciencia y paciencia, sin las que esta tesis no hubiera sido posible.

A todos mis compañeros, por su constante ayuda y enseñanzas.

A los pacientes, por su ejemplo diario de amor a la vida y porque ellos son la razón de mi pasión por esta profesión.

A mi padre y a mi abuelo, porque hicieron todo esto posible.

A mi tío, por darme las dos mayores alegrías de mi vida: mis primos Sergio y Carlos.

A mis buenas amigas, por estar conmigo en todo el camino.

ÍNDICE

<u>ABREVIATURAS</u>	8
----------------------------------	----------

<u>INTRODUCCIÓN</u>	9
----------------------------------	----------

<u>1. CONTEXTO Y OBJETIVOS</u>	9
---	----------

<u>2. ÍNDICES DE COMORBILIDAD</u>	12
--	-----------

2.1. Interés	12
---------------------------	-----------

2.2. Índices existentes fundamentales	13
--	-----------

2.2.1. Índice de Charlson	13
---------------------------------	----

2.2.2 Índice de Khan	18
----------------------------	----

2.2.3. Índice de Hemmelgarn	21
-----------------------------------	----

2.2.4. Índice de Davis	24
------------------------------	----

2.2.5. Índice de Van Manen	25
----------------------------------	----

2.2.6. Índice de Liu	27
----------------------------	----

2.2.7. Otros trabajos de interés (Cochoud, Mauri, Miskulin, Marinovich).....	29
--	----

<u>ELABORACIÓN DEL ÍNDICE PREDICTOR DE MORTALIDAD</u>	33
--	-----------

<u>1. DISEÑO Y METODOLOGÍA</u>	33
---	-----------

1.1. Población a estudio	33
---------------------------------------	-----------

1.2. Variables analizadas	34
--	-----------

1.3. Análisis estadístico	38
--	-----------

<u>2. RESULTADOS</u>	40
-----------------------------------	-----------

2.1. Descripción de la muestra	40
---	-----------

2.2. Comorbilidad: prevalencia, análisis univariante de riesgo y tasa bruta de mortalidad	41
--	-----------

2.3. Análisis multivariante de la comorbilidad y la edad	44
---	-----------

2.4. Mortalidad	47
------------------------------	-----------

2.5. Índice IPEC	49
-------------------------------	-----------

2.6. Estratificación de riesgo según el índice IPEC	51
--	-----------

2. 7. Supervivencia: Curvas de Kaplan Meier	52
<u>3. ANÁLISIS COMPARATIVO CON OTROS ÍNDICES PRONÓSTICOS</u>	57
3.1. Comparación del sistema de puntuación	57
3.2. Comparación del poder discriminativo del IPEC	59
3.2.1. Curvas ROC	59
3.2.2. Índice C de Harrel y modelo de riesgos proporcionales	60

VALIDACIÓN DEL ÍNDICE PREDICTOR DE MORTALIDAD

<u>1. INTRODUCCIÓN</u>	61
<u>2. DISEÑO Y METODOLOGÍA</u>	63
2.1.. Población a estudio	63
2.2. Variables analizadas	63
2.3. Análisis estadístico	64
<u>3. RESULTADOS</u>	65
3.1. Descripción de la muestra.....	65
3.2. Comorbilidad: prevalencia, análisis univariante de riesgo y tasa bruta de mortalidad	66
3.3. Análisis multivariante de la comorbilidad	69
3.4. Mortalidad	71
3.5. Aplicación del IPEC sobre la muestra de validación.....	73
3.6. Supervivencia: Curvas de Kaplan Meier	74
<u>4. ANÁLISIS COMPARATIVO CON OTROS ÍNDICES PRONÓSTICOS</u>	79
4.1. Comparación del poder discriminativo del IPEC frente a otros índices aplicados sobre las muestra de validación	79
4.1.1. Curvas ROC	79
4.1.2. Índice C de Harrel y modelo de riesgos proporcionales	80

DISCUSIÓN

<u>1. ELABORACIÓN DE UN ÍNDICE PRONÓSTICO (IPEC)</u>	81
<u>2. VALIDACIÓN DEL IPEC</u>	84
<u>3. PODER DISCRIMINATIVO DEL IPEC</u>	87

<u>4. CONTEXTO: COMPARACIÓN CON OTROS ÍNDICES Y APORTACIONES FUNDAMENTALES</u>	88
<u>5. IMPLICACIONES CLÍNICAS</u>	91
<u>6. PROYECTOS FUTUROS</u>	93
<u>CONCLUSIONES</u>	94
<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	95

ABREVIATURAS

ACVA: accidente cerebrovascular agudo.

CI: cardiopatía isquémica.

DM: diabetes mellitus.

DOPPS: Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study.

ECV: enfermedad cerebrovascular.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ERCT: enfermedad renal crónica terminal.

EVP: enfermedad vascular periférica.

FA: fibrilación auricular.

HR: hazard ratio.

HTA: hipertensión arterial.

IAM: infarto agudo de miocardio.

IC: intervalo de confianza.

ICC: insuficiencia cardiaca congestiva.

IPEC: índice pronóstico edad-comorbilidad.

LES: lupus eritematosos sistémico.

PCRn: tasa de catabolismo protéico normalizado.

ROC: Receiver operating characteristics.

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

TA: tensión arterial.

TRS: tratamiento renal sustitutivo.

VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

INTRODUCCIÓN

1. CONTEXTO Y OBJETIVOS.

La práctica clínica diaria en las unidades de diálisis muestra como los pacientes incidentes en dicho tratamiento renal sustitutivo (TRS) presentan cada vez una mayor comorbilidad. El efecto de dichas patologías sobre la supervivencia de estos enfermos ha sido analizado en múltiples trabajos en los que se ha reconocido su impacto sobre la mortalidad (1, 2, 3, 4, 5, 6). La mayor comorbilidad de nuestros pacientes se explicaría en base a dos hechos fundamentales: los enfermos son cada día más ancianos (7, 8, 9, 10,11) y los criterios de inclusión en diálisis se han vuelto más laxos que años atrás (12, 13). Esto hace necesario la existencia de índices predictores de morbi-mortalidad que permitan llevar a cabo estimaciones acerca de la influencia de la edad y las distintas patologías sobre el pronóstico de la población incidente en diálisis. Así mismo, permitirán realizar ajustes por estas variables cuando se lleven a cabo comparaciones de la supervivencia entre distintas series de pacientes o diferentes modalidades de tratamiento renal sustitutivo (14,15, 16).

Los índices más ampliamente utilizados en diálisis son el de Charlson et al. (17) y el de Hemmelgarn et al (18). El primero presenta la limitación fundamental de no estar elaborado de forma específica para una población con enfermedad renal crónica terminal (ERCT). El índice de Hemmelgarn solventaba esta limitación, ya que es una adaptación del índice de Charlson realizada en una población incidente en diálisis, pero sin embargo no considera la edad. Debido a las características de la población de

hemodiálisis nos parece fundamental elaborar un índice pronóstico que considere ambas circunstancias: edad y comorbilidad. Por otra parte, los índices previamente descritos se diseñaron en poblaciones anglosajonas, lo que podría constituir un sesgo importante debido a las diferencias demográficas existentes con los enfermos de nuestro entorno (19,20).

El objetivo del presente trabajo ha sido elaborar un índice predictor de supervivencia a partir de una cohorte de pacientes incidentes en diálisis y llevar a cabo su validación sobre otra muestra de enfermos también incidentes en esta técnica (14). Este índice se denomina índice pronóstico edad-comorbilidad (IPEC) y fue realizado a partir de toda la población incidente en diálisis en el área cuatro de la Comunidad Autónoma de Madrid entre Enero de 1997 y Diciembre de 2002 (304 pacientes) y validado a partir de una muestra constituida por los pacientes del mismo área que eran incidentes en diálisis en el periodo de tiempo consecutivo que englobaba de Enero de 2003 a Diciembre de 2008 (359 pacientes). Nuestro índice tiene en cuenta la edad y las enfermedades de los pacientes al inicio del tratamiento renal sustitutivo, en base a los cuales cada paciente recibe una puntuación. Posteriormente los enfermos son estratificados en grupos de riesgo de los que se ha estimado la probabilidad de supervivencia en el tiempo. Tras la elaboración del índice se ha llevado a cabo su validación sobre la segunda población. Así mismo, se ha valorado la concordancia de nuestro índice con los índices existentes más empleados.

El presente trabajo se divide en dos partes fundamentales: la primera en las que se describe la muestra de derivación y la elaboración de nuestro índice a partir de ella, y la segunda en la que se expone las características de la muestra en base a la cual se realiza la validación. La información clínica se recogió a partir de la historia clínica

informatizada de las unidades de diálisis de nuestra área sanitaria. El análisis estadístico se realizó en SPSS 12.0 y 15.0 y se llevó a cabo un análisis multivariante de Cox (21) para establecer el riesgo relativo de cada una de las enfermedades, en función del cual se estableció la puntuación que aportaba cada patología. Siguiendo la metodología de Charlson (17) puntuaron aquellas enfermedades con un hazard ratio (HR) mayor de 1. El impacto de la edad se estableció mediante un modelo multivariante independiente. La puntuación total fue la suma de la puntuación de las enfermedades y de la edad. En base a esta puntuación estratificamos a los pacientes en tres grupos de riesgo (bajo, medio y alto) para llevar a cabo el análisis de supervivencia. La probabilidad de supervivencia de cada grupo se calculó de acuerdo con el método Kaplan-Meier (21) y se utilizaron curvas ROC (21) para valorar la concordancia de nuestro índice con otros ya existentes.

Este índice y su validación constituye el primer índice pronóstico edad-comorbilidad elaborado en una población incidente en diálisis española.

2. ÍNDICES DE COMORBILIDAD.

2.1. Interés.

La creciente heterogeneidad existente entre los pacientes con enfermedad renal crónica terminal hace necesario el disponer de índices pronósticos que nos permitan estratificarlos en grupos de riesgo. La necesidad de estos índices pronósticos, que clasifican a los enfermos en grupos de riesgo mediante criterios uniformes (15), radica en dos aspectos fundamentales: uno clínico y otro teórico o estadístico. El primero consiste en que en la práctica diaria los nefrólogos nos enfrentamos a pacientes cada vez más añosos y con mayor comorbilidad (7, 8, 22, 12, 13), por lo que disponer de una herramienta que nos oriente en el pronóstico de estos pacientes nos puede ayudar a la hora de decidir su inclusión en diálisis, o hacerlo con un mayor conocimiento acerca de su pronóstico. El segundo aspecto radica en que es necesaria una homogeneización a la hora de realizar estudios que permitan comparar la supervivencia entre grupos de pacientes distintos (23), como son los pacientes de centros o áreas diferentes y entre grupos de enfermos con distintas opciones de tratamiento renal sustitutivo.

2.2. Índices existentes.

2.2.1 Índice de Charlson.

El índice de Charlson et al. (17) fue descrito en 1986 como un método para medir de forma prospectiva el impacto de la comorbilidad sobre la mortalidad. Se desarrolló como un instrumento para clasificar los pacientes en grupos de riesgo en el momento de su inclusión en estudios longitudinales. El objetivo era evitar la exclusión en los estudios prospectivos de pacientes con determinadas patologías, lo que se venía realizando a fin de evitar la confusión que dicha comorbilidad podía ejercer sobre la mortalidad. Se trató del primer índice elaborado a partir de una muestra de enfermos y que disponía de una validación realizada sobre otra muestra distinta (24).

El índice de Charlson fue elaborado sobre la población de 559 pacientes que ingresaron a lo largo de un mes del año 1984 en el Hospital Cornell de Nueva York, por cualquier motivo médico. Se realizó seguimiento a lo largo de un año a partir del ingreso y se recogió la información de forma prospectiva. Su validación fue elaborada sobre una muestra de pacientes mujeres con diagnóstico de cáncer de mama y que recibieron tratamiento para éste entre Enero de 1962 y Diciembre de 1969 en el Hospital New Heaven de Yale. Se realizó un seguimiento de dichas pacientes a lo largo de 10 años a partir del momento en que iniciaban tratamiento antineoplásico y los datos fueron recopilados de forma retrospectiva. La causa del fallecimiento en la muestra de validación fue atribuida a la comorbilidad siempre que la paciente estuviese libre de enfermedad neoplásica en la revisión previa al fallecimiento.

El Índice de Charlson se elaboró considerando las siguientes patologías: angina, infarto agudo de miocardio (IAM), insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), arritmia, valvulopatía, enfermedad vascular periférica (EVP), hipertensión arterial (HTA), enfermedad cerebrovascular (ECV), hemiplejia, demencia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes mellitus (DM) (distinguiendo entre con y sin repercusión sobre órgano diana), enfermedad renal crónica (ERC) (graduándola en leve vs moderada o severa), hepatopatía (diferenciándola entre leve vs moderada o severa), enfermedad intestinal inflamatoria, úlcera péptica, hemorragia digestiva, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Linfoma, leucemia, neoplasia localizada vs metastatizada, enfermedades reumatológicas y coagulopatía.

Calcularon el HR a un año mediante el modelo univariante de riesgos proporcionales (modelo de Cox). Para la elaboración del índice se consideraron únicamente las patologías con un HR mayor de 1.2, asignando a cada una de ellas un peso según el número entero más cercano al HR tal y como se muestra a continuación:

- HR comprendido entre 1.20 y 1.49 se puntuaba con 1.
- HR entre 1.50 y 2.49 con 2.
- HR entre 2.50 y 3.49 recibía 3.
- HR de 6.3 recibía 6.
- No se puntuaba con 4 ni 5 ya que ninguna comorbilidad tenía un HR comprendido entre 3.5 y 5.49.

El peso de cada patología el Índice de Charlson es el expuesto en la tabla 1.

En cuanto a la edad, en la cohorte de derivación ésta no había resultado un factor predictor de mortalidad independiente de la comorbilidad, debido a que esta cohorte sólo tuvo seguimiento de un año. No obstante, en la cohorte de validación sí que resultó un importante predictor de mortalidad que debía añadirse a la comorbilidad del enfermo. Cada década por encima de los 40 años suma un punto al riesgo del paciente: el grupo con menos de 50 años recibía 0 puntos, entre 50 y 59 puntuaba 1, la edad entre 60 y 69 años puntuaba 2 y los mayores de 70 años recibían 3 puntos. La puntuación global que recibe cada paciente con el Índice de Charlson está constituida por la suma de las puntuaciones de sus patologías de base y la puntuación por su edad (tabla 1).

En la cohorte de derivación se dividieron a los pacientes en 4 grupos de riesgo según su puntuación total. Aquéllos con una puntuación de 0, los que tenían entre 1 y 2 puntos, los que recibían entre 3 y 4 y los que tenían una puntuación mayor o igual de 5.

Teniendo en cuenta estos grupos se observó que la probabilidad de supervivencia a un año en la muestra de derivación fue:

- Pacientes con 0 puntos (181/559 pacientes): supervivencia de 88 %.
- Pacientes con 1 a 2 puntos (225/559 pacientes): supervivencia del 74 %.
- Pacientes con 3 ó 4 puntos (71/559 pacientes): supervivencia del 48 %.
- Pacientes con 5 o más puntos (82/559 pacientes): supervivencia del 15 %.

La validación fue realizada en un grupo de 685 pacientes con un seguimiento a lo largo de 10 años. En esta muestra se añadió la edad como un factor pronóstico y se realizó un seguimiento a largo plazo (10 años). Así los grupos obtenidos fueron:

- Pacientes con 0 puntos (588/685 pacientes): supervivencia de 92 %.

- Pacientes con 1 punto (54/685 pacientes): supervivencia del 75 %.
- Pacientes con 2 puntos (25/685 pacientes): supervivencia del 52 %.
- Pacientes con 3 o más puntos (18/685 pacientes): supervivencia del 41 %.

En nuestra opinión, es destacable el hecho de que el Índice de Charlson fue elaborado en base a una muestra seguida durante un año, mientras que su validación se llevó a cabo sobre una muestra cuyo seguimiento fue de 10 años. Igualmente es reseñable que la cohorte de validación, a pesar de tratarse de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, tenía una menor comorbilidad que la de derivación. Además debería haberse tenido en cuenta que, dado que el índice fue elaborado en base a pacientes ingresados por distintos motivos médicos, se asignó una puntuación más alta al diagnóstico de enfermedad renal crónica moderada a severa en comparación con otras patologías prevalentes tales como infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva o enfermedad vascular periférica. Aún así, el grupo de pacientes con riesgo medio o alto es bajo tanto en la cohorte de derivación como en la de validación lo cual difiere de las poblaciones incidentes en diálisis.

Tabla 1. Peso asignado a cada patología por el Índice de Charlson.

Puntuación	Patología
1	Infarto de miocardio Insuficiencia cardiaca Enfermedad vascular periférica Enfermedad cerebrovascular Demencia Enfermedad pulmonar crónica Conectivopatía Úlcera péptica Hepatopatía leve Diabetes mellitus
2	Hemiplejia Enfermedad renal moderada o severa Diabetes con lesión de órgano diana Tumores sólidos Leucemia Linfoma
3	Hepatopatía moderada o severa
6	Neoplasia metastásica de tumor sólido SIDA
<p><i>Añadir según la edad: 50-59 años 1 punto, 60-69 años 2 puntos, mayor o igual de 70 años 3 puntos.</i></p>	

2.2.2 Índice de Khan.

Este índice (25) intentaba solventar la limitación fundamental del Charlson, que era el no estar elaborado a partir de una población de pacientes incidente en diálisis sino a partir de pacientes con distintos diagnósticos médicos. El índice de Khan se elaboró de forma retrospectiva sobre una muestra de 375 enfermos incidentes en diálisis en Escocia entre Enero de 1985 y Junio de 1991, asegurando un seguimiento de al menos 2 años. En este índice se consideraba tanto la comorbilidad como la edad y, en base a esto, se dividía a la población en tres grupos de riesgo: bajo, medio y alto. El sistema de estratificación de los pacientes en grupos de riesgo se describe en la tabla 2.

Una vez clasificados los paciente en los tres grupos de riesgo, la supervivencia de estos grupos a 2 años fue la siguiente:

- Grupo de riesgo bajo (152/375 pacientes): supervivencia de 86 %.
- Grupo de riesgo medio (137/375 pacientes): supervivencia del 60 %.
- Grupo de riesgo alto (86/375 pacientes): supervivencia del 35 %.

Con este índice los autores concluyen que entre los pacientes que inician diálisis la patología presente al inicio de esta técnica constituye un factor pronóstico más importante que la edad. Lo que ya había sido sugerido por artículos previos (26, 27, 28, 29).

La limitación de este índice radica en 3 aspectos fundamentales. El índice se elaboró en base a una población del norte de Europa lo que supone una diferencia respecto a la población en el sur de Europa, ya que se ha demostrado que la supervivencia de los

pacientes ancianos a los cinco años es mayor en el sur de Europa que el norte (30). La cardiopatía isquémica supone una causa de fallecimiento tres veces mayor en Reino Unido que en Francia y Grecia (31) y se ha observado igualmente que la supervivencia a un año de los pacientes añosos incidentes en diálisis varía de un 50 a un 70 % según el lugar donde vivan dichos enfermos (32,33, 25). El segundo aspecto, es que la muestra de estudio presenta pocos pacientes con riesgo alto ya que en torno al 50 % de los enfermos son pacientes menores de 70 años y sin comorbilidad al inicio de la diálisis, lo que no concuerda con la situación actual de las poblaciones incidentes en diálisis. Y el tercer aspecto, de gran importancia, es que carece de su validación.

Tabla 2. Grupos de riesgo establecidos por el Índice de Khan.

Grupo de Riesgo	Criterios de inclusión
Bajo	<ul style="list-style-type: none"> • Edad <70 años y ausencia de comorbilidad.
Medio	<ul style="list-style-type: none"> • Edad 70-80 años. • Edad <70 años con DM. • Edad <80 años con 1 de estas patologías: <ul style="list-style-type: none"> - Angina. - Infarto agudo de miocardio. - Insuficiencia cardíaca. - EPOC. - Fibrosis pulmonar. - Hepatopatía crónica (cirrosis, hepatitis crónica).
Alto	<ul style="list-style-type: none"> • Edad > 80 años • Cualquier edad con dos o más enfermedades sistémicas. • Cualquier edad con DM y Cardiopatía o neumopatía • Cualquier edad con enfermedad neoplásica. • Cualquier edad

2.2.3 Índice de Hemmelgarn.

Hemmelgarn et al. en su trabajo publicado en 2003 (18) llevan a cabo una evaluación de la habilidad del índice original de Charlson (17) a la hora de ser aplicado sobre pacientes incidentes en diálisis y realizan su adaptación para ser utilizado específicamente sobre este grupo de enfermos.

La adaptación de Hemmelgarn se llevo a cabo sobre una población de 237 pacientes incidentes en hemodiálisis y diálisis peritoneal en Canadá, entre Julio de 1999 y Noviembre de 2000 con seguimiento hasta Junio de 2001. Se recogieron los datos acerca de la comorbilidad y la edad al inicio de la diálisis según lo descrito inicialmente por Charlson, a excepción de la enfermedad renal que está presente en todos los pacientes y por lo tanto no puntuó. Se recalcularon los pesos de cada una de las comorbilidades y la edad mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox univariante y multivariante. El peso de las distintas patologías comparadas con su peso original en el Charlson se muestra en la tabla 3.

Se observó que obtenían un mayor peso patologías con gran prevalencia en pacientes con ERCT, estas patologías fueron: infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca, enfermedad vascular cerebral y la diabetes. Esto sugería que éstas tienen una mayor repercusión sobre los pacientes con ERCT que en poblaciones de enfermos con otras patologías. Además, obtenían un peso aun mayor la enfermedad metastásica y los linfomas. La neoplasia no adquiere peso, lo que puede encontrarse en relación con el hecho de que la definición de ésta es muy amplia, ya que puede englobar pacientes con un pronóstico relativamente favorable a corto plazo lo que hace que no tenga

repercusión en la supervivencia a dos años, que es la que valora este estudio. La DM con complicaciones asocia poco riesgo, esto se puede explicar debido al gran número de pacientes que la presentan lo que hace que sea una variable que no permita discriminar. La DM sin complicaciones, por el contrario, adquiere un mayor peso ya que se asocia a una mayor edad.

En este estudio concluyen que, si bien el índice original de Charlson es válido para su aplicación sobre población incidente en diálisis, su modificación aporta una ligera mejoría a la hora de aplicar dicho índice sobre esa población.

No obstante, a esta modificación se le puede hacer la crítica fundamental de no tener en cuenta la edad, que en nuestra opinión es un factor importante que debería haber sido considerado.

Tabla 3. Comparación entre el peso de cada patología en el Índice de Charlson y su adaptación por Hemmelgarn.

Variable	Charlson	Hemmelgarn
Edad < 50	0	No considerada
50-59 años	1	No considerada
60-69 años	2	No considerada
≥70 años	3	No considerada
Infarto agudo de miocardio	1	2
Insuficiencia cardiaca	1	2
Enfermedad vascular periférica	1	1
Enfermedad vascular cerebral	1	2
Demencia	1	1
Neumopatía crónica	1	1
Conectivopatía	1	1
Úlcera péptica	1	1
Hepatopatía leve	1	*
Diabetes sin complicaciones	1	2
Hemiplejia	2	*
Diabetes complicada	2	1
Neoplasia	2	---
Hepatopatía moderada/severa	3	2
Enfermedad metastásica	6	10
Leucemia	2	2
Linfoma	2	5
Virus de inmunodeficiencia humana (VIH)	6	*
Enfermedad renal	2	No considerada

* *Número insuficiente de pacientes.*

---*No puntúa.*

2.2.4 Índice de Davis.

El índice de Davis (34) se elaboró a partir de una población de 97 pacientes en Reino Unido incidentes en diálisis peritoneal y cuya evolución se siguió durante 30 meses.

En dicho estudio se analizó de forma prospectiva la comorbilidad al inicio del TRS, el KTV y la PCRn, la dieta proteica, la ingesta total de calorías y la albúmina sérica. La comorbilidad presente al inicio de la diálisis se estratificó en tres niveles según el número de patologías: ausente (56 pacientes), intermedia (29 pacientes) y severa (12 pacientes). Tras realizar el análisis multivariante se observó como sólo resultaban predictores independientes de mortalidad los distintos grados de comorbilidad al inicio de la diálisis y la edad.

Estos resultados llevaron a los autores a concluir que es la comorbilidad la que tiene una gran repercusión en el pronóstico de los pacientes que inician diálisis peritoneal y que es ella la que provoca una disminución del apetito independientemente de la dosis de diálisis que reciban estos enfermos. Análisis posteriores les llevaron a apreciar el relevante peso de la enfermedad vascular y la disfunción del ventrículo izquierdo, dentro de la comorbilidad.

Este índice presenta dos limitaciones: el estar elaborado en base a una población incidente únicamente en diálisis peritoneal y el no considerar la edad al inicio de la técnica para estratificar a los pacientes en grupos de riesgo.

2.2.5 Índice de Van Manen.

Van Manen (35) elaboró un índice sobre una población de 1205 pacientes incidentes en diálisis en los Países Bajos entre Enero de 1997 y Noviembre de 2000, a fin de valorar su supervivencia a dos años. La recogida de datos fue prospectiva y los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos para llevar a cabo la elaboración del índice y su validación.

Este índice evaluaba a los pacientes en virtud a su comorbilidad y edad. Intentaba mejorar la capacidad discriminativa de los índices previos mediante la evaluación de 15 patologías e incorporaba la novedad de graduar la intensidad de cuatro de ellas, estando estas cuatro patologías asociadas de forma significativa a la supervivencia. Estas patologías eran:

- Diabetes mellitus: que diferenciaba en no insulino dependiente, insulino dependiente menos de 15 años e insulino dependiente más de 15 años.
- Neoplasia: diagnosticadas y tratadas previamente vs activa en el momento de la inclusión en diálisis.
- Cardiopatía isquémica: asintomática, angina de grandes esfuerzos, angina de pequeños esfuerzos, angina de reposo.
- Insuficiencia cardíaca: asintomática, disnea de grandes esfuerzos, de pequeños esfuerzos y de reposo.

Además intentaba llevar a cabo una valoración de la edad más exhaustiva mediante la estratificación de ésta en 6 grupos.

En este trabajo se demostró que el nuevo índice tenía un buen poder discriminativo y se lo comparó con los índices de Charlson (17), Khan (25) y Davis (34), mediante el índice C de Harrel, no demostrándose su superioridad respecto a estos tres índices. Este índice presenta la limitación de que su validación es interna, ya que ha sido realizada a partir de pacientes de una misma muestra que han sido aleatorizados en dos grupos.

2.2.6 Índice de Liu.

En el año 2010 se publicó por Liu et al. (9) un índice elaborado sobre una población incidente en diálisis en EEUU en el año 2000 y validado con la población incidente en los años 1999 y 2001 y prevalente en el año 2000. Esto supuso un total de 102.134 pacientes incidentes y 142.517 prevalentes, se incluyeron todos los pacientes que sobrevivieron al menos nueve meses y el tiempo medio de seguimiento fueron de 2.3 años para los incidentes y 2.5 años para los prevalentes. Se excluyeron los pacientes con VIH o SIDA.

En el índice se tuvieron en cuenta once patologías clasificadas según la CIE-9 (Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª revisión) (36) e incluyó la novedad de considerar la causa de la nefropatía de base. Las patologías recogidas fueron: diabetes, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad vascular periférica, accidente cerebrovascular o isquémico transitorio, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, arritmias, otras enfermedades cardíacas (pericarditis, endocarditis, valvulopatía), cáncer, hepatopatía y hemorragia gastrointestinal. Las nefropatías de base se dividieron en: enfermedades glomerulares y poliquistosis (consideradas como grupo de referencia), la diabetes, la hipertensión y otras. Además evaluó el número de hospitalizaciones y los costes sanitarios.

La aportación fundamental de este índice es el gran número de enfermos valorados para su elaboración, obtenidos gracias a las grandes bases de datos de los registros norteamericanos (37). Si bien este nuevo índice de comorbilidad permite estimar con precisión la supervivencia de los pacientes de diálisis, en nuestra opinión se le puede

hacer cuatro críticas reseñables. La primera, es que los datos obtenidos proceden de registros administrativos lo que podría implicar que la comorbilidad no se haya recogido con precisión. La segunda, es que la comorbilidad se ha clasificado según la codificación CIE-9, lo que haría difícil la aplicación del índice si el sistema de clasificación de patologías empleado fuera otro. La tercera, es que no permite predecir la mortalidad precoz ya que se incluyen pacientes que sobreviven al menos 9 meses en diálisis. Y la última, y para nosotros muy reseñable, que ha sido elaborado en base al sistema de salud norteamericano lo que hace que deba ser aplicado con precaución en otras áreas geográficas.

2.2.7 Otros trabajos de interés.

Otros índices publicados recientemente, han sido elaborados de forma específica para pacientes con ERCT incidentes en hemodiálisis. Sus características con sus aportaciones y limitaciones fundamentales se exponen a continuación.

2.2.7. a. Índice de Cochoud.

En el 2008 Cochoud publicó un índice (38) destinado a evaluar la mortalidad a 6 meses de pacientes incidentes en diálisis, todos ellos de edad igual o superior a los 75 años. Este índice fue elaborado y validado a partir de los datos recogidos acerca 4142 enfermos en el registro REIN (French Renal Epidemiology and Information Network) (39).

Tenía en cuenta nueve factores de riesgo: IMC menor de 18.5, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca estadio III y IV, enfermedad vascular periférica estadio III y IV, trastornos graves del comportamiento, dependencia total para las actividades de la vida diaria e inicio no programado de diálisis. Con estos factores se dividía a la población en 7 grupos de riesgo y se observó como la mortalidad variaba desde el 8 % en el grupo de riesgo más bajo hasta el 70 % en el de riesgo mayor.

Este índice presenta algunos aspectos a destacar. El primero es que si bien está realizado de forma específica para la población añosa incidente en diálisis, y por lo tanto tiene escasa aplicabilidad en los pacientes más jóvenes, es la proporción de pacientes añosos la que está aumentando progresivamente (7, 22). Además los factores de riesgo

empleados en este índice pudieran tener una importancia fundamental en este grupo de edad en la que otros factores de riesgo clásicos pudiesen tener menos peso.

No obstante el índice tiene limitaciones reseñables. Una de ellas es el hecho de estar elaborado en base y para una población de edad mayor o igual de 75 años. La otra limitación fundamental es que el tiempo de evolución es corto y la mortalidad está estudiada sólo a 6 meses.

2.2.7. b. Índice de Marinovich.

Este índice (40) fue elaborado con los datos recogidos sobre la población argentina incidente en diálisis, entre el año 2004 y 2005. Esto suponía un total de 5360 pacientes, analizados retrospectivamente a partir de un formulario común a todo el país que se rellena cuando un paciente inicia de diálisis.

Este índice presenta varios aspectos de interés. El primero es que, a las variables clásicas consideradas en índices previos, incorpora otras tres, a saber: si el paciente presenta una concentración de Albúmina sérica inferior a 3.5 g/dl, si inicia hemodiálisis con un acceso vascular temporal y si presenta falta de recursos socioeconómicos. El segundo es que los datos son obtenidos de forma uniforme a partir de un formulario común a todos los centros. El tercero es que permite clasificar los pacientes en múltiples grupos de riesgo, más allá de los tres grupos que muchos de los índices emplean de forma habitual, lo que permitiría una clasificación más exacta de los pacientes.

Las limitaciones fundamentales de este índice serían que únicamente analiza la supervivencia a 1 año y que, al estar elaborado a partir de una población argentina, podría tener diferencias a la hora de aplicarse sobre otras poblaciones

2.2.7. c. Análisis de comorbilidad de Mauri y Miskulin.

A pesar de que en estos trabajos (20,41) no se elabora un índice pronóstico como tal, nos parecen de interés ya que su objetivo es el de depurar las patologías que condicionan la mortalidad en los pacientes que inician diálisis.

El primer estudio (20) se trata de un modelo pronóstico que fue elaborado a partir de los datos acerca de 5738 pacientes incidentes en diálisis entre los años 1997 y 2003 (42). La información acerca de estos enfermos fue obtenida del Registro Renal de Cataluña, registro poblacional que se debe cumplimentar de forma obligatoria en todos los pacientes que inician diálisis en esta región. Este modelo tiene las limitaciones de haber sido realizado y validado a partir de una misma población aleatorizada en dos grupos. Además, y en nuestra opinión, considera un número muy escaso de comorbilidades al inicio de la diálisis. Otro aspecto mejorable es el hecho de que sólo evalúa la supervivencia al año de iniciado el tratamiento dialítico.

En el segundo trabajo (42) el análisis fue realizado a partir de los datos recogidos acerca de 7685 pacientes incidentes en diálisis en Estados Unidos y que formaban parte del estudio DOPPs (43,44). Este estudio fue internacional, prospectivo, observacional y aleatorizado acerca de pacientes incidentes en diálisis en EEUU, Japón y Europa. En base a estos datos llevan a cabo un análisis de 45 patologías y concluyen que sólo 17 de ellas condicionan la supervivencia de estos pacientes, a saber: episodio de insuficiencia cardíaca que requirió ingreso en los 12 meses previos, ausencia de diagnóstico de hipertensión previo, depresión en los 12 meses previos, enfermedad vascular periférica, diabetes insulínica, infarto agudo de miocardio, EPOC, celulitis o gangrena de repetición, antecedente de cáncer, amputación por enfermedad vascular periférica, oxígeno crónico domiciliario, demencia, historia de abuso de sustancias en los 12 meses

previos, hemorragia digestiva en los 12 meses anteriores, accidente cerebrovascular con secuelas, ascitis en los 12 meses anteriores, VIH o SIDA. Este trabajo resulta de interés ya que viene a confirmar que sólo un número limitado de patologías son las que comprometen la supervivencia de los pacientes en diálisis.

ELABORACIÓN DEL ÍNDICE PREDICTOR

DE MORTALIDAD

1. DISEÑO Y METODOLOGÍA.

1.1. Población a estudio.

Desde Enero de 1997 a Diciembre de 2002, 304 pacientes con ERCT fueron valorados en el momento de su entrada en programa de diálisis en base a su edad y comorbilidad, otorgándoles una puntuación. El periodo de observación duró hasta Diciembre de 2003, a fin de asegurar el seguimiento potencial de al menos un año. Entre los pacientes que recibieron un trasplante renal durante el seguimiento se consideró que el fin de dicho seguimiento concluía en el momento del trasplante. Para el análisis de mortalidad se consideraron todos los pacientes, incluyendo también los que fallecieron en los primeros 90 días desde el inicio de la diálisis. Se recogieron los datos acerca de la edad y la comorbilidad y se añadieron los referentes a sexo, nefropatía de base y modalidad de diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal).

1.2. Variables analizadas.

El índice pronóstico se realizó en base a la situación del paciente al inicio de la diálisis, para esto se analizó la comorbilidad y la edad de los enfermos al inicio de dicho tratamiento renal sustitutivo.

1.2.1 Comorbilidad.

El índice pronóstico se elaboró en base a la edad y a once patologías. Estas patologías fueron:

1. Cardiopatía, dentro de la cual se distinguían 3 tipos:

- Cardiopatía isquémica (CI) sin historia previa de insuficiencia cardiaca.
- Cardiopatía isquémica con historia previa de insuficiencia cardiaca.
- Insuficiencia cardiaca únicamente.
- Valvulopatías.
- Otras.

2. Fibrilación auricular crónica (FA).

3. Enfermedad vascular periférica, que incluía:

- Claudicación intermitente.
- Cirugía aórtica, femoral o poplítea.
- Aneurisma aórtico.

- Aneurisma intervenido.

- Amputación debida a isquemia.

4. Enfermedad cerebral vascular, que contemplaba:

- Accidente cerebrovascular agudo (ACVA) de etiología isquémica o hemorrágica.

- Endarterectomía carotídea.

5. Diabetes mellitus: tipo I y tipo II

6. Hipertensión arterial: definida como cifra de tensión arterial mayor de

140/90 en la media de tres determinaciones anuales en los últimos tres años.

7. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

8. Hepatopatía crónica , que incluía:

- Cirrosis: por virus C, por virus B, enólica, otras.

- Trasplante hepático.

9. Enfermedad gastrointestinal, que englobaba:

- Pancreatitis crónica.

- Diverticulitis.

- Síndrome de malabsorción.

- Enfermedad inflamatoria intestinal.

10. Neoplasias, que contenía:

- Tumores malignos sólidos.
- Mieloma múltiple.
- Linfoma.
- Leucemia.

11. Enfermedades sistémicas, dentro de la cual se consideraban:

- Lupus eritematoso sistémico (LES).
- Vasculitis.
- Amiloidosis.
- Artritis reumatoide.

Cada una de estas patologías era codificada como presente o ausente en los antecedentes del paciente al inicio de la diálisis. Cabe matizar la codificación de la hipertensión arterial y la de las enfermedades neoplásicas. La hipertensión arterial era codificada como: no hipertensión arterial (si TA menor o igual de 140/90), hipertensión arterial controlada (si TA menor o igual de 140/90 bajo tratamiento) e hipertensión arterial no controlada (TA mayor de 140/90 a pesar de tratamiento). Las enfermedades neoplásicas eran codificadas como ausente (si no había patología neoplásica previa o el paciente había sido diagnosticado de dicha patología hacía cinco o más años sin recidiva posterior) o presente (si la patología neoplásica había sido diagnosticada hacía menos de cinco años).

1.2.2. Edad

La edad de los enfermos se estratificó en décadas a partir de los 50 años (menores de 50, 50-59,60-69, 70 años o más).

1.3. Análisis estadístico.

Para la realización de los cálculos estadísticos se empleó el programa SPSS en su versión 12.0. Se calculó la prevalencia, el hazard ratio en el modelo de regresión univariante de Cox y la tasa bruta de mortalidad para cada una de las enfermedades presentes al inicio de diálisis (21). Posteriormente se diseñó un modelo predictivo de regresión de Cox multivariante para definir el peso de cada una de las patologías en la mortalidad (21). En éste último se mantuvieron todas las variables en el modelo final, incluyendo las que presentaban una asociación débil, con el fin de observar los efectos de todas las patologías sobre la supervivencia. Seguimos el sistema de puntuación de las distintas patologías descrito por Charlson et al. (17) teniendo en cuenta sólo las enfermedades con un hazard ratio mayor de 1.2 en el modelo multivariante, y aproximando el valor del HR al número entero más cercano. Así, se asignó un peso a cada valor de HR:

- HR comprendido entre 1.20 y 1.49 puntuaba con 1.
- HR entre 1.50 y 2.49 con 2.
- HR entre 2.50 y 3.49 recibía 3, y así sucesivamente según el modelo de Charlson.

El impacto de la edad se calculó mediante su inclusión en un modelo multivariante separado, calculando el HR para cada uno de los estratos. La edad también se redondeó al número entero más próximo.

La puntuación final de cada paciente estaba constituida por la suma de sus puntuaciones por edad y comorbilidad. Para comprobar la validez del índice definimos los siguientes niveles de riesgo de mortalidad:

- Riesgo bajo: de 0 a 1 puntos.
- Riesgo medio: de 2 a 4 puntos.
- Riesgo alto: 5 ó más puntos.

Estimamos la probabilidad de supervivencia de cada grupo de riesgo según el método de Kaplan-Meier y comparamos estas curvas mediante la prueba del Log-Rank (21). Utilizamos curvas ROC para valorar la concordancia de nuestro índice con otros ya existentes.

Calculamos el Índice C de Harrell (50) para el IPEC y el Charlson a fin de comparar la capacidad de ambos índices para realizar de forma adecuada la asignación de los pacientes a los distintos grupos de riesgo. Este parámetro nos indica la probabilidad de éxito en el ordenamiento de dos sujetos en relación con el mayor tiempo de supervivencia, así un valor de 0.5 nos indicaría una predicción al azar mientras que un valor de 1 nos mostraría una perfecta discriminación según un determinado índice.

Hallamos el hazard ratio según el modelo de riesgos proporcionales para el IPEC y Charlson, categorizados en sus niveles de riesgo, a fin de observar el aumento en el riesgo de fallecimiento que se produce en cada uno de los índices a medida que se asciende de un grupo de riesgo al siguiente.

2. RESULTADOS

2.1. Descripción de la muestra.

Incluimos una cohorte de 304 pacientes diagnosticados de ERCT y que iniciaban tratamiento con diálisis. La media de seguimiento fue de 21 ± 19 meses (rango de 1-81 meses). El seguimiento realizado fue de 8,8 /100 pacientes/año. Se incluyeron 191 hombres (63%) y 113 mujeres (37%), con una edad media de 60 ± 15 años (rango de 16-84 años).

Si nos centramos en la distribución por edades, 75 pacientes (25 %) fueron menores de 50 años; 51 pacientes (17 %) tenían entre 50 y 59 años; 97 pacientes (32 %) se encontraban entre los 60 y los 69 años y 81 pacientes(26%) tenían 70 años o más.

En 63 enfermos (20,7 %) la nefropatía de base era la diabética. Cuarenta y ocho pacientes (15.8 %) tenían una nefropatía de origen vascular, las glomerulopatías eran la causa de la insuficiencia renal en 43 enfermos (14,1%), las nefropatías hereditarias lo eran en 41 pacientes (13,5 %), las intersticiales en 31 enfermos (10,2 %), la etiología no estaba filiada en 43 pacientes (14,1 %) y las enfermedades sistémicas constituían la causa de la IRCT en 28 pacientes (9,2 %). El resto de etiologías suponían un 2.3 % (7 pacientes).

La modalidad inicial de diálisis fue hemodiálisis en 244 pacientes (80%) y diálisis peritoneal en 60 pacientes (20 %).

2.2. Comorbilidad: prevalencia, análisis univariante de riesgo y tasa bruta de mortalidad.

La prevalencia de cada una de las enfermedades que presentaban los pacientes al inicio de la diálisis se describe en la primera columna de la tabla 4. Ochenta y tres pacientes tenían una cardiopatía al inicio de diálisis (27.3%), de los cuales 41 (13,5%) tenían cardiopatía isquémica sin clínica de insuficiencia cardiaca y 8 (2,6%) con insuficiencia cardiaca. Treinta y cuatro pacientes (11,2%) tenían ICC de otra etiología. La segunda patología más prevalente fue la diabetes mellitus con 71 pacientes (23.3%) y la tercera la hipertensión arterial no controlada que estaba presente en 68 pacientes (22,4%). Las siguientes patologías en orden decreciente de prevalencia fueron: la EPOC presente en 51 pacientes (16.8 %), la enfermedad vascular periférica en 43 enfermos (14,1 %), las enfermedades sistémicas en 39 pacientes (12.8%), la enfermedad vascular cerebral con 32 pacientes (10.5 %), la fibrilación auricular crónica con 28 enfermos (9.2 %) y así hasta completar la comorbilidad tal y como se describe en la tabla numero 4.

El riesgo relativo en el modelo univariante de cada una de las comorbilidades se muestra en la segunda columna de la tabla número 4. La cardiopatía isquémica que cursa con insuficiencia cardiaca fue la patología que se asoció con un mayor riesgo, 2.54 (IC 1.01-6.4), seguida de las enfermedades neoplásicas con 2.27 (IC 1.17-4.43) y la enfermedad vascular periférica con 2.25 (IC 1.42-3.57). La insuficiencia cardiaca de etiología distinta a la isquémica supuso la cuarta patología en riesgo asociado, con 2.17 (IC 1.22-3.87). La enfermedad vascular cerebral y la diabetes mellitus, ambas con 1.68 (IC 0.98-2.88), fueron las quintas patologías en riesgo. La cardiopatía isquémica sin insuficiencia cardiaca 1.65 (IC 0.99-2.75) quedó en sexto lugar. La siguientes patologías

en riesgo decreciente de mortalidad asociado fueron: la enfermedad pulmonar obstructiva crónica con 1.56 (IC 0.96-2.56), la fibrilación auricular y la enfermedad gastrointestinal ambas con 1.53 (IC 0.79-2.96), la hepatopatía crónica con 1.52 (IC 0.83-2.80), la hipertensión arterial no controlada con 1.38 (IC 0.85-2.23) y por último las enfermedades sistémicas con un HR de 1.19 (IC 0.69-2.04) (tabla 1).

La tasa bruta de mortalidad se expone en la tercera columna de la tabla 4. La mayor tasa la presentaron los pacientes con cardiopatía isquémica que asociaban insuficiencia cardiaca (5/8) lo que suponía un 62,5 %. Tras ésta se encontraba la fibrilación auricular con una tasa de 17/28 (60,7%) y la enfermedad vascular periférica con 25/43(58%).

Tabla 4. Prevalencia, análisis univariante y tasa bruta de mortalidad, de cada una de las patologías.

Variable	N (%)	HR (95% CI)	Tasa bruta de mortalidad n (%)
Cardiopatía	83 (27.3)		
- Cardiopatía isquémica sin insuficiencia cardíaca	41 (13.5)	1.65 (0.99-2.75)	20 (48)
- Cardiopatía isquémica con insuficiencia cardíaca	8 (2.6)	2.54 (1.01-6.4)	5 (62)
- Insuficiencia cardíaca sin cardiopatía isquémica	34 (11.2)	2.17 (1.22-3.87)	15 (44)
Enfermedad vascular periférica	43 (14.1)	2.25 (1.42-3.57)	25 (58)
Enfermedad vascular cerebral	32 (10.5)	1.68 (0.98-2.88)	16 (50)
Diabetes mellitus	71 (23.3)	1.68 (1.09-2.59)	31 (44)
HTA no controlada	68 (22.4)	1.38 (0.85-2.23)	23 (33)
Fibrilación auricular	28 (9.2)	1.53 (0.90-2.59)	17 (60)
EPOC	51 (16.8)	1.56 (0.96-2.56)	21 (41)
Hepatopatía crónica	27 (8.9)	1.52 (0.83-2.80)	12 (44)
Enfermedad gastrointestinal	24 (7.9)	1.53 (0.79-2.96)	12 (44)
Enfermedades sistémicas	39 (12.8)	1.19 (0.69-2.04)	16 (41)
Neoplasias < 5 años de diagnóstico	23 (7.6)	2.27 (1.17-4.43)	10 (43)

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; HR: Hazard ratio.

2.3. Análisis multivariante de la comorbilidad y la edad.

El análisis multivariante de cada una de las enfermedades se muestra en la tabla 5. Las enfermedades neoplásicas (con evolución menor de cinco años) triplicaban el riesgo de fallecimiento de forma independiente, obteniendo un HR de 3.85 (IC 1.87-7.99). La enfermedad vascular periférica doblaba el riesgo de fallecimiento con un HR de 1.86 (IC de 1.03-3.37) al igual que la diabetes mellitus que también incrementaba el riesgo de éxitus al doble, obteniendo un HR 1.72 (IC 1.04-3.0). Doblaban el riesgo de fallecimiento tanto la cardiopatía isquémica con insuficiencia cardíaca (HR de 2.53 con IC 0.9-7.08) como la insuficiencia cardíaca sin cardiopatía (HR 1.76 con IC 0.96-3.24) aunque ambas de forma no significativa. El resto de patologías obtuvieron un HR cuyo intervalo de confianza incluía la hipótesis nula (HR = 1) por lo que no resultaron estadísticamente significativos. Los HR de cada una de las patologías se muestran en la tabla 5. En dicha tabla no se incluye la enfermedad vascular cerebral ya que su HR resultó inferior a 1.2.

Tabla 5. Análisis multivariante de la comorbilidad.

Variable	HR (95% IC)
Cardiopatía:	
- Cardiopatía isquémica sin insuficiencia cardiaca.	1.08 (0.62-1.89)
- Cardiopatía isquémica con insuficiencia cardiaca.	2.53 (0.90-7.08)
- Insuficiencia cardiaca sin cardiopatía isquémica.	1.76 (0.96-3.24)
Enfermedad vascular periférica	1.86 (1.03-3.37)
Diabetes mellitus	1.72 (1.04-3.0)
Hipertensión arterial no controlada	1.38 (0.83-2.27)
Fibrilación auricular crónica	1.33 (0.74-2.32)
EPOC	1.48 (0.80-2.38)
Hepatopatía crónica	1.83 (0.96-3.57)
Enfermedad gastrointestinal	1.33 (0.65-2.60)
Enfermedades sistémicas	1.77 (0.86-2.82)
Neoplasias <5 años de diagnóstico	3.85 (1.87-7.99)

En cuanto a la edad, observamos que a partir de los 60 años se doblaba el riesgo de fallecimiento de forma independiente y estadísticamente significativa.

Tabla 6. Análisis multivariante de la edad estratificada en décadas.

Variable	HR (IC 95 %)
Edad < 50 años	1
50-59 años	1.89 (0.78-4.5)
60-69 años	2.64 (1.28-5.44)
> 70 años	2.74 (1.30-5.7)
	<i>Chi2 modelo: 8.95, p=0.001</i>

2.4. Mortalidad.

La tasa global de mortalidad fue del 30.6 % (93/304). La causa del fallecimiento fue filiada en 88 pacientes y no filiada en 5, dichas causas y sus frecuencias se muestran en la tabla 7. La más frecuente fue la cardiaca con 46 pacientes (el 49.5 %), tras ésta se encontraba la causa vascular (que incluía la enfermedad vascular cerebral y la periférica) con 15 pacientes (16.1 %) y la infecciosa con 7 enfermos (7.5 %). Cabe destacar que la caquexia fue la cuarta causa en frecuencia, con 7 pacientes que suponían un 7.5 %.

Tabla 7. Causas de éxitus.

Causa éxitus	Frecuencia	Porcentaje (%)
Cardiaca	46	49.5
Vascular	15	16.1
Infecciones	7	7.5
Neoplasias	6	6.4
Digestivas	2	2.2
Otras:	12	12.9
- Caquexia	7	7.5
- Discontinuación de hemodiálisis	2	2.2
- Muerte en domicilio	2	2.2
- Fractura de cadera	1	1
No filiada	5	5.4
Total	93	100

2.5. Índice IPEC.

Nuestro índice asignó a la edad y a cada patología presentes al inicio de la diálisis el peso que se muestra en la tabla 8. Las mayores puntuaciones eran otorgadas a la edad por encima de 60 años y a la cardiopatía isquémica con insuficiencia cardiaca asociada y las neoplasias con menos de cinco años de evolución. La insuficiencia cardiaca de etiología distinta a la isquémica recibió una puntuación de 2. La cardiopatía isquémica sin insuficiencia cardiaca y la enfermedad cerebral vascular no puntuaron.

Tabla 8. Peso asignado a la comorbilidad y a la edad por el IPEC.

Variable	IPEC
Edad < 50 años	0
50-59 años	2
60-69 años	3
> 70 años	3
Cardiopatía isquémica sin insuficiencia cardiaca	0
Cardiopatía isquémica con insuficiencia cardiaca	3
Hipertensión arterial no controlada	1
Fibrilación auricular	1
EPOC	1
Enfermedad gastrointestinal	1
Enfermedades sistémicas	2
Diabetes mellitus	2
Hepatopatía crónica	2
Insuficiencia cardiaca	2
Enfermedad vascular periférica	2
Neoplasias con < 5 años desde diagnóstico	4

2.6. Estratificación de riesgo según el índice IPEC.

La puntuación media según el índice IPEC fue de $4,41 \pm 2,84$ (rango de 0-11).

Observamos que los pacientes que iniciaron la técnica de hemodiálisis tenían una puntuación media mayor que los pacientes de diálisis peritoneal, siendo de $4,74 \pm 2,85$ en los primeros versus $3,11 \pm 2,4$ en los segundos. En base a esta puntuación se estratificaron los pacientes en tres grupos de riesgo:

- Grupo de riesgo bajo (0-1 puntos): 52 pacientes (17,1 %).
- Grupo de riesgo medio (2-4 puntos): 100 pacientes (32.9 %).
- Grupo de riesgo alto (puntuación mayor o igual de 5): 152 pacientes (50 %).

2.7. Supervivencia: Curvas Kaplan-Meier

La probabilidad de supervivencia con sus correspondientes intervalos e confianza al 95 % de los tres grupos de riesgo se representan en las Figuras 1-3. La probabilidad de supervivencia al año era del 100 % en el grupo de riesgo bajo, del 89 % (IC 83-95 %) en el de riesgo medio y del 84 % (IC 77-91 %) en el de riesgo alto. Se observó como la probabilidad de sobrevivir a los 5 años era del 79 % (IC 60-98 %), 59 % (IC 45-72 %) y del 16 % (IC 3-29 %), para los grupos de riesgo bajo, medio y alto respectivamente. El análisis comparativo de la supervivencia de los tres grupos de riesgo se muestra en la figura 4, con Log-Rank test: 19, $p = 0.0001$.

Figura 1.

GRUPO DE RIESGO BAJO

Función de supervivencia

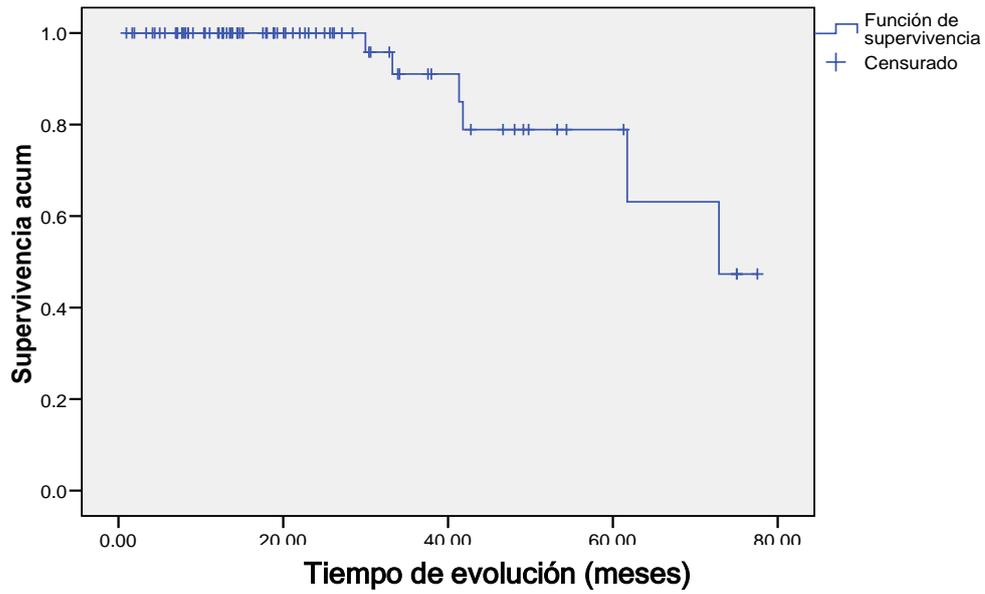


Tabla 9. Probabilidad de supervivencia en el tiempo del grupo de riesgo bajo.

Tiempo evolución	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Probabilidad supervivencia	100 %	100 %	91%	79 %	79%
IC 95 %			(91-100)	(60-98)	(60-98)

Figura 2.

GRUPO DE RIESGO MEDIO

Función de supervivencia

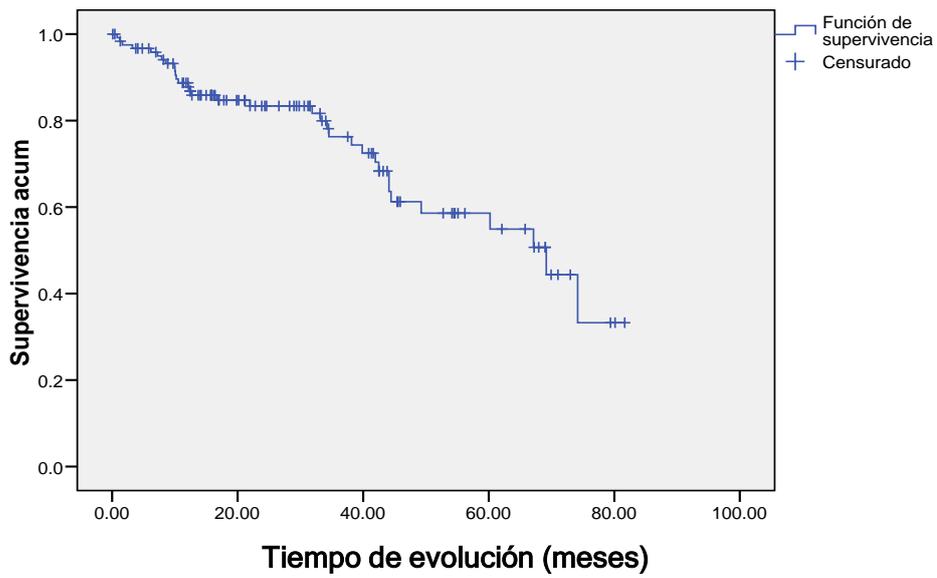


Tabla 10. Probabilidad de supervivencia en el tiempo del grupo de riesgo medio

Tiempo evolución	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Probabilidad supervivencia	89 %	83 %	76 %	61 %	59 %
IC 95 %	(83-95)	(76-90)	(67-85)	(48-74)	(45-72)

Figura 3.

GRUPO DE RIESGO ALTO

Función de supervivencia

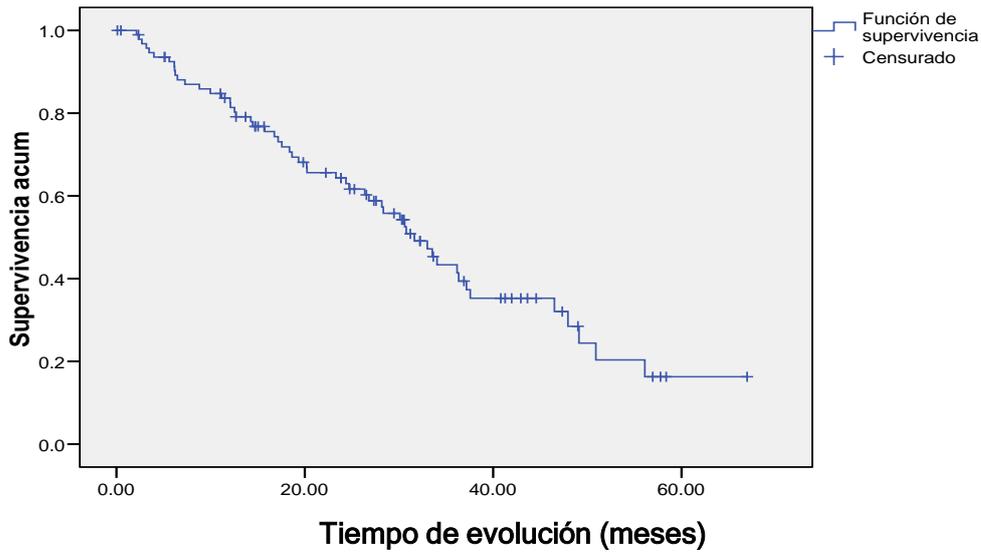
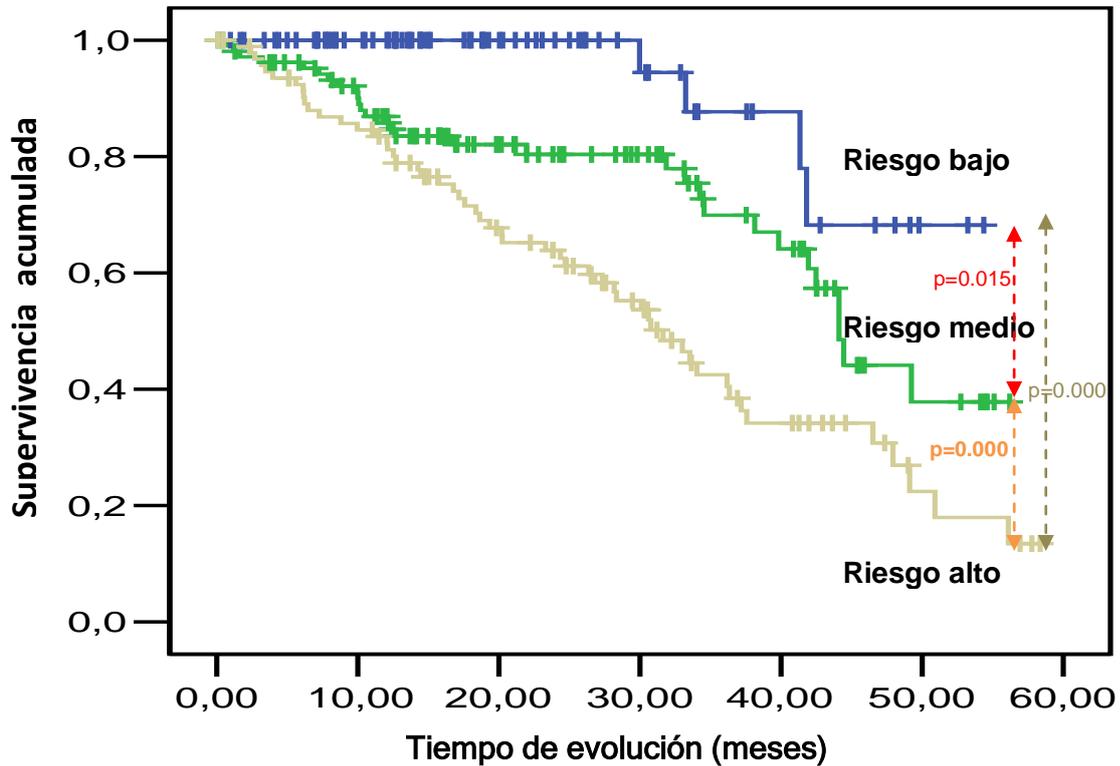


Tabla 11. Probabilidad de supervivencia en el tiempo del grupo de riesgo alto.

Tiempo evolución	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Probabilidad supervivencia	84 %	64 %	43 %	28.5 %	16 %
IC 95 %	(77-0.91)	(54-74)	(31-55)	(16-41)	(3-29)

Figura 4. Curvas Kaplan-Meier de los tres grupos de riesgo definidos por el índice pronóstico Edad-Comorbilidad (IPEC). Log-Rank test: 19, p= 0.0001.



Se calculó así mismo, la tasa de mortalidad/100 pacientes/año en los estratos establecidos por el índice pronóstico edad-comorbilidad que fue de 3.8, 10.9 y 26.4, respectivamente.

3. ANÁLISIS COMPARATIVO CON OTROS ÍNDICES

PRONÓSTICOS.

3.1. Comparación del sistema de puntuación.

En la tabla 12 se muestra la puntuación asignada por el IPEC, el índice de Charlson (17) y el índice de Hemmerlman (18) a la comorbilidad y la edad. En nuestro índice se observa un mayor peso de la edad con respecto al índice de Charlson. La cardiopatía isquémica sin insuficiencia cardíaca no puntuó en el índice IPEC mientras la cardiopatía isquémica que cursa con ICC se asocia con gran riesgo, esto supone una diferencia del Charlson que no distingue si la cardiopatía isquémica cursa con o sin insuficiencia cardíaca. La insuficiencia cardíaca de etiología no isquémica, la enfermedad vascular periférica y las enfermedades sistémicas también tuvieron mayor peso en el IPEC. El IPEC tuvo en cuenta otras patologías crónicas prevalentes en los pacientes en diálisis como son la fibrilación auricular y la hipertensión arterial, que no fueron consideradas en el índice de Charlson. Otras enfermedades como la EPOC y la enfermedad gastrointestinal tuvieron la misma puntuación. La máxima puntuación la obtuvo el antecedente de enfermedad neoplásica en ambos índices. Cabe señalar que la enfermedad vascular cerebral no puntuó en el IPEC y que el número de pacientes con la hemiplejía, leucemia, linfoma y SIDA fue demasiado pequeño para poder estimar su riesgo.

Tabla 12. Comparación entre los índices IPEC, Charlson y Hemmelgarn.

Variable	IPEC	Charlson	Hemmelgarn
Edad < 50 años	0	0	*
50-59 años	2	1	*
60-70 años	3	2	*
> 70 años	3	3	*
Cardiopatía isquémica sin ICC	0	1**	2**
Enfermedad vascular cerebral	****	1	2
Hipertensión arterial no controlada	1	*	*
Fibrilación auricular	1	*	*
EPOC	1	1	1
Enfermedad gastrointestinal	1	1	1
Enfermedades sistémicas	2	1	1
Diabetes mellitus	2	2/1	1/2
Hepatopatía crónica	2	3	2
Insuficiencia cardíaca	2	1	2
Enfermedad vascular periférica	2	1	1
Neoplasia con <5 años desde diagnóstico	4	6	10
Hemiplejia	****	2	****
Demencia	*	1	1
Leucemia	****	2	2
Linfoma	****	2	5
SIDA	****	6	****

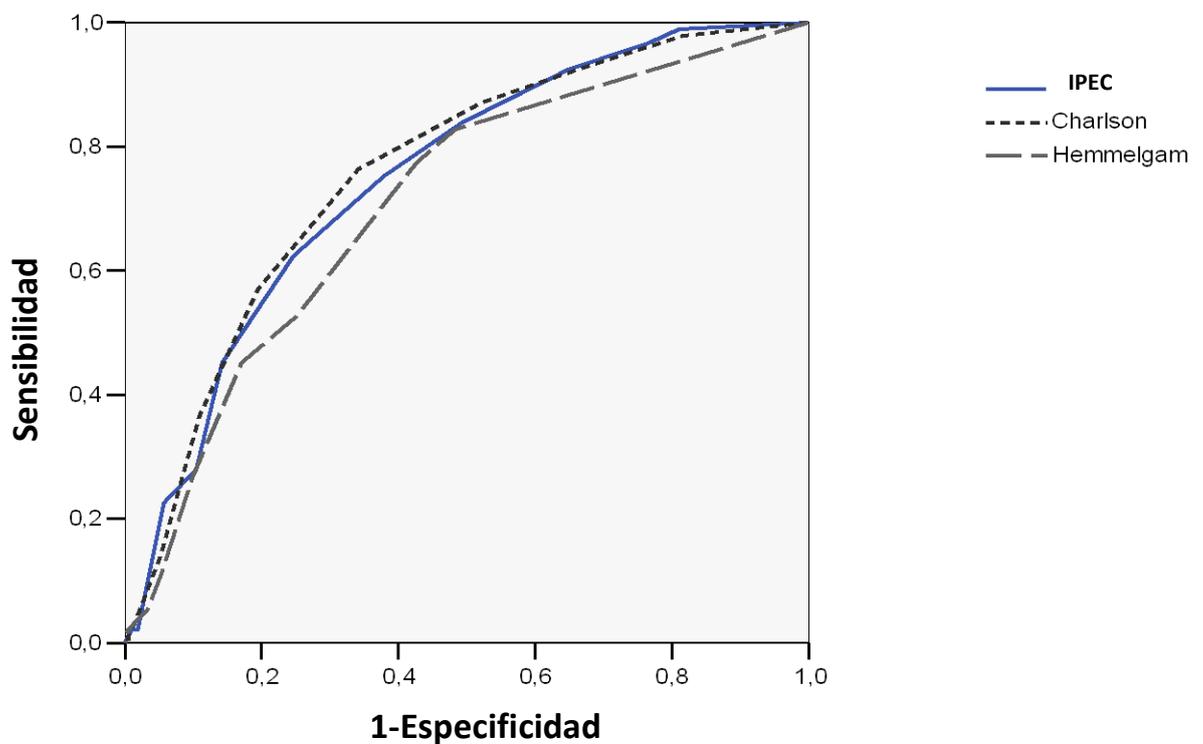
No considerado. ** No diferencian entre cardiopatía isquémica con o sin insuficiencia cardíaca. * No considerado debido a un HR menor de 1.2. **** Número insuficiente de pacientes.*

3.2. Comparación del poder discriminativo del IPEC frente a otros índices.

3.2.1. Curvas ROC.

Las curvas ROC de los índices IPEC, Charlson (17) y Hemmerlgan (18) se representan en la Figura 5. Las áreas bajo la curva del índice IPEC, Charlson y Hemmelgarn fueron 0.749 (IC 95% 0.69-0.80), 0.758 (IC 95% 0.70-0.81) y 0.708 (IC 95% 0.64-0.77), respectivamente (figura 5). El IPEC mostró un buen poder predictivo, semejante al del Charlson.

Figura 5. Comparación entre las curvas ROC para predecir mortalidad de los índices.



3.2.2. Índice C de Harrel y Modelo de riesgos proporcionales.

Se llevó a cabo el cálculo del índice C de Harrell (50) y los hazard ratio de los modelos de riesgos proporcionales del índice IPEC y el Charlson (17) categorizados en sus niveles de riesgo, tal y como se muestra en la tabla 13.

Tabla 13. Comparación entre el HR y el índice C de Harrel de los índices IPEC y Charlson aplicados sobre nuestra muestra.

IPEC		Charlson	
HR	C-Harrel	HR	C-Harrel
1.22 (1.15-1.30)	0.68	1.35 (1.24-1.47)	0.70

El índice C de Harrel resultó muy similar en ambos índices y próximo o igual al valor 0.7, que es el que se considera marca una adecuada capacidad discriminatória.

En ambos casos se ve que la probabilidad de fallecimiento aumenta a medida que se asciende de grupo de riesgo, siendo este aumento del 22% por incremento de grupo de riesgo en el caso del IPEC y de un 35% en el caso de los grupos de riesgo calculados con el índice Charlson.

VALIDACIÓN DEL ÍNDICE PREDICTOR DE MORTALIDAD

1. INTRODUCCIÓN.

El índice IPEC constituye el primer índice pronóstico elaborado sobre una población mediterránea de pacientes incidentes en diálisis, que tiene en cuenta tanto la comorbilidad como la edad y que incluye patologías con importante prevalencia en pacientes con ERCT, tales como la hipertensión arterial y la fibrilación auricular crónica.

Los índices pronósticos pretenden predecir la probabilidad de sufrir eventos que tienen los distintos pacientes y permitir la estratificación de éstos en grupos de riesgo (23,15). Para que un índice sea fiable debe asegurar no sólo que es adecuado sobre la población en base a la que se elaboró, sino que es reproducible y adecuado en un grupo distinto de éste, lo que supone su validación (23,45, 46, 47, 48,). La estrategia de validación se puede dividir en tres tipos fundamentales: interna, temporal y externa (46). La validación interna consiste en dividir la muestra de pacientes de la que se dispone en dos grupos antes de que se inicie el estudio y se elabore el índice pronóstico, uno de ellos constituye la muestra de derivación y el otro la de validación. La validación temporal es aquella en la que un modelo predictivo elaborado sobre una determinada muestra es validado sobre una cohorte de pacientes del mismo centro, pero en un

periodo de tiempo posterior. Por último, la validación externa es aquella en la que la muestra de derivación y la de validación pertenecen a centros hospitalarios distintos.

A fin de realizar la validación del índice IPEC se analizó la población incidente en diálisis en los cinco años siguientes a la finalización de la primera recogida de datos.

Así, se llevo a cabo una evaluación prospectiva del modelo a partir de datos

independientes de los primeros. Esto constituye una validación temporal (45,46, 49) de nuestro índice pronóstico, lo que creemos que aporta un importante valor al índice IPEC y permite su reproductibilidad sobre otras poblaciones distintas a la nuestra.

2. DISEÑO Y METODOLOGÍA.

La validación de este índice predictor de mortalidad se llevó a cabo sobre una segunda muestra de pacientes de la manera que se expone a continuación.

2.1. Población a estudio.

Para llevar a cabo la validación de este índice analizamos la población que inició diálisis en los cinco años siguientes en la misma área sanitaria (área cuatro de Madrid), desde Enero de 2003 a Diciembre de 2008, lo que supuso un total de 359 pacientes incidentes en hemodiálisis. Se les otorgó la puntuación correspondiente según el índice IPEC en base a su comorbilidad y edad. El periodo de observación se extendió hasta Diciembre de 2010, a fin de asegurar un seguimiento de al menos dos años. El tiempo de seguimiento de cada paciente concluía al recibir un trasplante, si fallecían, si se perdían en la evolución o al cierre del estudio. Veinte pacientes fueron perdidos a la evolución antes de la finalización del estudio. Para el análisis de mortalidad se consideraron todos los pacientes, incluyéndose también los fallecidos en los primeros 90 días desde el inicio de la diálisis.

2.2. Variables analizadas.

Los datos de comorbilidad, edad, sexo y nefropatía de base se recogieron a partir de la historia clínica informatizada de las unidades de hemodiálisis de nuestra área sanitaria.

2.3. Análisis estadístico.

El análisis estadístico se realizó en SPSS 15.0.

Se calculó la prevalencia de cada patología en esta segunda muestra y se empleó el análisis de Cox para realizar un modelo de regresión univariante y calcular el HR de las distintas patologías (21).

Cada paciente recibió una puntuación en función del IPEC (ver tabla 8), en base a la cual se estratificó la muestra en los tres grupos de riesgo ya descritos para llevar a cabo el análisis de supervivencia (grupos de riesgo bajo, medio y alto). Calculamos la probabilidad de supervivencia de cada grupo según el método de Kaplan-Meier y comparamos estas curvas mediante la prueba del Log-Rank. Empleamos curvas ROC para valorar la concordancia de nuestro índice con su aplicación sobre la muestra de validación (21).

3. RESULTADOS.

3.1. Descripción de la muestra.

Incluimos una cohorte de 359 pacientes diagnosticados de ERCT y que comenzaban tratamiento con hemodiálisis. En el caso de 20 pacientes (5.6 %) no pudimos conseguir información acerca de su situación al finalizar el estudio, de manera que no se pudieron estratificar en ninguno de los grupos de riesgo y fueron excluidos finalmente del análisis de mortalidad. La media de seguimiento fue de 27 ± 21 meses (rango de 1-85 meses). El seguimiento realizado fue de 7.8 años/ 100 pacientes. Había 226 hombres (66.7 %) y 113 mujeres (33.3 %). La edad media fue de 63 ± 14 años (rango de 20-86 años).

Había 65 pacientes (19.2 %) menores de 50 años, 51 pacientes (15 %) con edad comprendida entre 50 y 59 años, 84 enfermos (24.8 %) entre 60 y 69 años y 139 pacientes (41 %) de 70 o más años de edad.

La nefropatías de base más frecuentes fueron la intersticial con 72 pacientes (21.2 %) y la diabética con 71 (20.9 %), seguidas de la etiología vascular con 50 enfermos (14.7 %). Tras éstas se encontraban en orden decreciente de frecuencia: las glomerulopatías con 49 pacientes (14.5 %), la etiología no filiada con 45 pacientes (13.3 %), las nefropatías hereditarias y las enfermedades sistémicas, ambas con 15 enfermos (4.4 %), y otras etiologías en el caso de 22 enfermos (6.5 %).

Se analizó el número de pacientes con injerto renal disfuncionante, que fueron 42, frente a los 297 pacientes restantes que no habían recibido nunca un trasplante renal.

La modalidad inicial de diálisis fue hemodiálisis en todos los pacientes (100%).

3.2. Comorbilidad: prevalencia, análisis univariante del riesgo y tasa bruta de mortalidad.

La prevalencia de las distintas patologías presentes al inicio de la hemodiálisis se describe en la primera columna de la tabla 14. La patología más prevalente fue la hipertensión arterial no controlada que estaba presente en 128 pacientes (37.8 %), seguida de la DM en 108 pacientes (31.9 %) y la cardiopatía, en cualquiera de sus tres subgrupos, con 89 pacientes (26.2 %). Dentro de la cardiopatías, la cardiopatía isquémica en total (sumándose aquéllos con y sin insuficiencia cardiaca) suponía el tipo de cardiopatía más frecuente con 55 pacientes (16.2 %). Las siguientes por orden de prevalencia fueron: la enfermedad vascular periférica en 62 pacientes (18.3 %), la enfermedad gastrointestinal con 61 pacientes (18.0 %), la vascular cerebral en 47 pacientes (13.9 %), la FA en 43 pacientes (12 %), la hepatopatía en 38 pacientes (11.2 %), las neoplasias en 35 pacientes (10.3 %) y las enfermedades sistémicas con 15 pacientes (4.4 %).

El riesgo asociado a cada patología se muestra en la segunda columna de la tabla 14.

La patología que conllevaba un mayor riesgo fue la cardiopatía isquémica con ICC asociada, ésta obtuvo un HR de 4.21 (IC 2.34-7.54), seguida de las enfermedades sistémicas con HR 2.47 (IC 1.29-4.71) y la insuficiencia cardiaca sin cardiopatía isquémica con HR 2.24 (IC 1.38-3.64). Tras estas tres se encontraban, en orden decreciente, la EPOC con HR 1.99 (IC 1.29-3.04), la enfermedad vascular periférica con 1.93 (1.32-2.82), la fibrilación auricular con 1.70 (1.09-2.67), la hepatopatía con 1.31 (IC 0.77-2.2), la enfermedad vascular cerebral con 1.29 (IC 0.83-2.02), la diabetes mellitus con 1.20 (0.84-1.73), la cardiopatía isquémica sin insuficiencia cardiaca con

HR de 1.10 (IC 0.63-1.92), la HTA no controlada con 0.99 (IC 0.69-1.42) y por último la enfermedad gastrointestinal con HR 0.93(IC 0.60-1.44) (tabla 14)

Las patologías sistémicas asociaban una tasa bruta de mortalidad del 66.7 % (10/15) y la enfermedad vascular periférica del 62.9 % (39/62). La tercera patología era la cardiopatía, considerando los tres subgrupos en conjunto, con un 56.2 % (50/89) de mortalidad. Dentro de las cardiopatías, era la cardiopatía isquémica con insuficiencia cardiaca la que conllevaba una mayor mortalidad con un 63.6 % (14/22), seguida de la insuficiencia cardiaca sin cardiopatía isquémica con un 61.8 % (21/34) y la cardiopatía isquémica sin insuficiencia cardiaca con un 45.5 % (15/33). Tras éstas, la fibrilación auricular presentaba un mortalidad del 55.8 % (24/43). La tasa bruta de mortalidad de las distintas patologías se muestra en la tercera columna de la tabla 14.

Tabla 14. Prevalencia, análisis univariante y tasa bruta de mortalidad de cada patología en la muestra de validación.

Variable	N (%)	HR (95% CI)	Tasa bruta mortalidad n (%)
Cardiopatía	89 (26.2)		
- Cardiopatía isquémica sin insuficiencia cardiaca	33 (9.7)	1.10 (0.63-1.92)	15 (45.5)
- Cardiopatía isquémica con insuficiencia cardiaca	22 (6.5)	4.21 (2.34-7.54)	14 (63.6)
- Insuficiencia cardiaca sin cardiopatía isquémica	34 (10.0)	2.24 (1.38-3.64)	21 (61.8)
Enfermedad vascular periférica	62 (18.3)	1.93 (1.32-2.82)	39 (62.9)
Enfermedad vascular cerebral	47 (13.9)	1.29 (0.83-2.02)	24 (51.1)
Diabetes mellitus	108 (31.9)	1.20 (0.84-1.73)	46 (42.6)
HTA no controlada	128 (37.8)	0.99 (0.69-1.42)	50 (39.1)
Fibrilación auricular	43 (12.7)	1.70 (1.09-2.67)	24 (55.8)
EPOC	49 (14.5)	1.99 (1.29-3.04)	27 (55.1)
Hepatopatía crónica	38 (11.2)	1.31(0.77 -2.2)	16 (42.1)
Enfermedad gastrointestinal	61 (18.0)	0.93 (0.60-1.44)	26 (42.6)
Enfermedades sistémicas	15 (4.4)	2.47 (1.29-4.71)	10 (66.7)
Neoplasias < 5 años de diagnóstico	35 (10.3)	1.47 (0.88-2.46)	17 (48.6)

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; HR: hazard ratio.

3.3. Análisis multivariante de la comorbilidad.

El análisis multivariante de cada una de las enfermedades en la muestra de validación se muestra en la tabla 15. La cardiopatía isquémica con insuficiencia cardiaca triplica el riesgo de fallecimiento de forma independiente con un HR de 3.67 (IC 1.88-7.19) y la insuficiencia cardiaca sin isquemia asociada lo dobla, obteniendo un HR de 2.21 (IC 1.30-3.77), por el contrario la cardiopatía isquémica sin ICC no aumenta el riesgo de forma estadísticamente significativa. La enfermedad vascular periférica dobla el riesgo con un HR de 1.8 (IC 1.16-2.79) y las enfermedades sistémicas los triplican con un HR de 3.22 (IC 1.62-6.41). El resto de patologías obtuvieron un HR cuyo intervalo de confianza incluía la hipótesis nula (HR = 1) por lo que no resultaron estadísticamente significativos.

Tabla 15. Análisis multivariante de la comorbilidad en la muestra de validación.

Variable	HR (95% IC)
Cardiopatía:	
- Cardiopatía isquémica sin insuficiencia cardiaca.	0.99 (0.55-1.77)
- Cardiopatía isquémica con insuficiencia cardiaca.	3.67 (1.88-7.19)
- Insuficiencia cardiaca sin cardiopatía isquémica.	2.21 (1.30-3.77)
Enfermedad vascular periférica	1.80 (1.16-2.79)
Diabetes mellitus	1.04 (1.04-3.0)
Hipertensión arterial no controlada	1.0 (0.68-1.46)
Fibrilación auricular crónica	1.04 (0.62-1.74)
EPOC	1.37 (0.85-2.21)
Hepatopatía crónica	1.65 (0.94-2.87)
Enfermedad gastrointestinal	0.87 (0.55-1.38)
Enfermedades sistémicas	3.22 (1.62-6.41)
Neoplasias <5 años de diagnóstico	1.10 (0.63-1.95)

3.4. Mortalidad.

La tasa global de mortalidad fue del 36.9 % (125/339). Las causas de fallecimiento se muestran en la tabla 16. Las causas más frecuentes de éxitus fueron las de origen cardiológico y vascular (enfermedad cerebral y vascular periférica), que representaron el 24% cada una de ellas. Las enfermedades infecciosas fueron la tercera causa de mortalidad, con un 16 % de los fallecimientos.

Analizamos la mortalidad de los pacientes que provenían de un trasplante renal disfuncionante. Observamos como la tasa de mortalidad en este grupo era del 38.1 % (16/42) y en la población sin trasplante previo era del 36.7 % (109/297), $p = 0.47$.

Tabla 16. Frecuencia de causa de éxitus en la muestra de validación.

Causa éxitus	Frecuencia	Porcentaje (%)
Cardiaca	30	24
Vascular	30	24
Infecciones	20	16
Neoplasias	16	12.8
Digestivas	11	8.8
Otras:	18	14.4
- Caquexia	8	6.4
- EPOC	2	1.6
- Discontinuación de tratamiento		
- Muerte en domicilio	2	1.6
- Esclerosis peritoneal	2	1.6
- Sd. Metadiabético		
- Shock hemorrágico	1	0.8
- Rechazo trasplante pulmón	1	0.8
	1	0.8
Total	125	100

3.5. Aplicación del IPEC sobre la muestra de validación.

La media de la puntuación de los pacientes en esta cohorte fue de 5.26 ± 3 (rango de 0-15). Si diferenciábamos entre aquéllos que habían sido trasplantados previamente y los que no, la puntuación media era de 4.98 (rango 0-12) en los primeros y de 5.32 (rango 0-15) en los que no habían recibido un trasplante previamente, $p = 0.83$.

La prevalencia de los pacientes estratificados en los distintos grupos de riesgo fue:

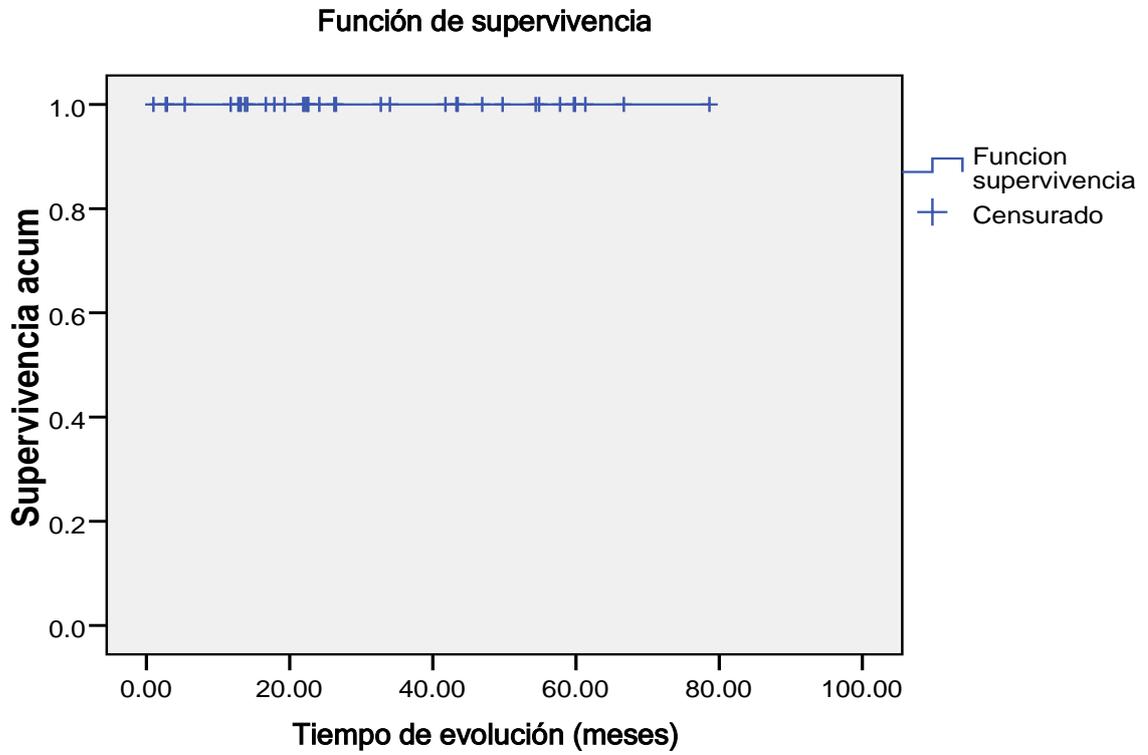
- Grupo de riesgo bajo (0-1 puntos): 35 pacientes (10.3%).
- Grupo de riesgo medio (2-4 puntos): 115 pacientes (33.9%).
- Grupo de riesgo alto (≥ 5 puntos): 189 pacientes (55.8%).

3.6. Supervivencia: Curvas de Kaplan-Meier.

La probabilidad de supervivencia de los tres grupos de riesgo, con sus intervalos de confianza correspondientes, se muestra en las figuras 6-8. La probabilidad de supervivencia al año fue del 100 % en el grupo de riesgo bajo, del 90 % en el de riesgo medio y del 85 % en el de riesgo alto. La probabilidad de supervivencia a los cinco años fue del 100 %, del 58.5 % y del 31 % para los grupos de riesgo bajo, medio y alto, respectivamente. En la figura 9 se muestra el análisis comparativo de la supervivencia de los tres grupos de riesgo, con Log-Rank test: 33.5, $p = 0.000$.

Figura 6.

GRUPO DE RIESGO BAJO



Este grupo no presentó ningún fallecimiento, por lo que la probabilidad de supervivencia a los 5 años fue del 100 %.

Figura 7.

GRUPO DE RIESGO MEDIO

Función de supervivencia

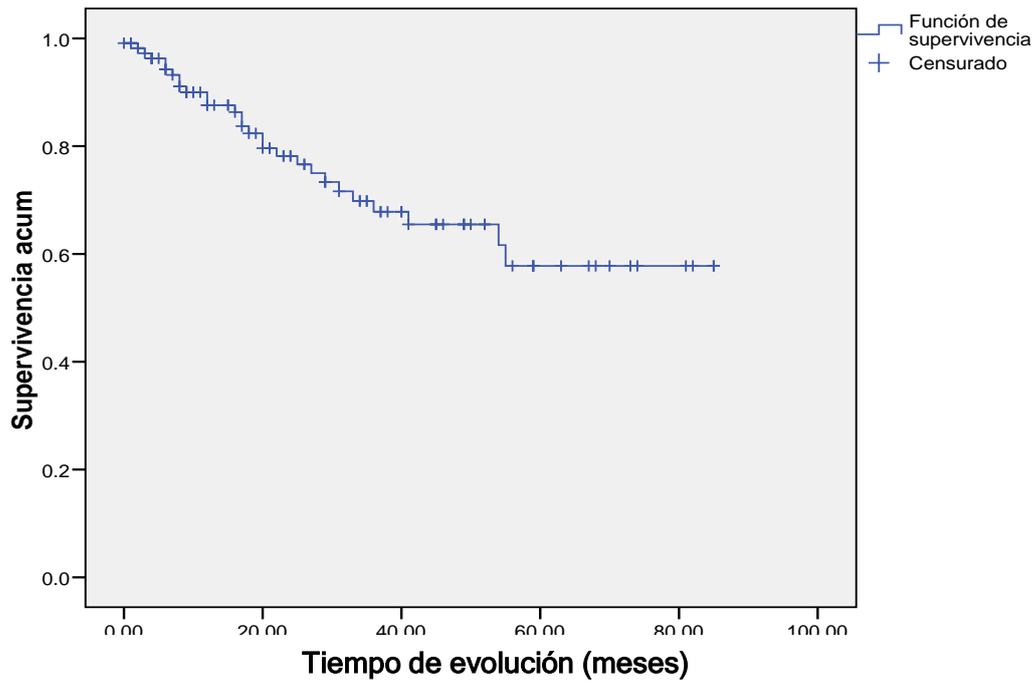


Tabla 17. Probabilidad de supervivencia en el tiempo del grupo de riesgo medio

Tiempo evolución	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Probabilidad supervivencia	90 %	78 %	70 %	66%	58.5 %
IC 95 %	(84-96)	(69-87)	(60-80)	(55-77)	(44-73)

Figura 8.

GRUPO DE RIESGO ALTO

Función de supervivencia

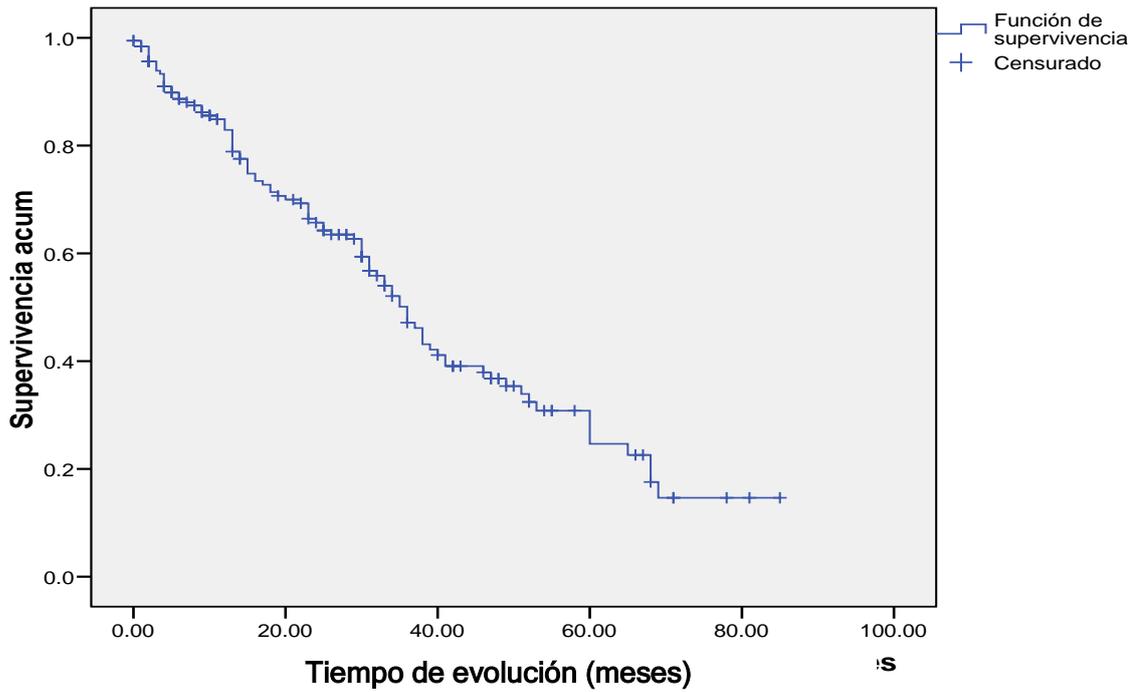
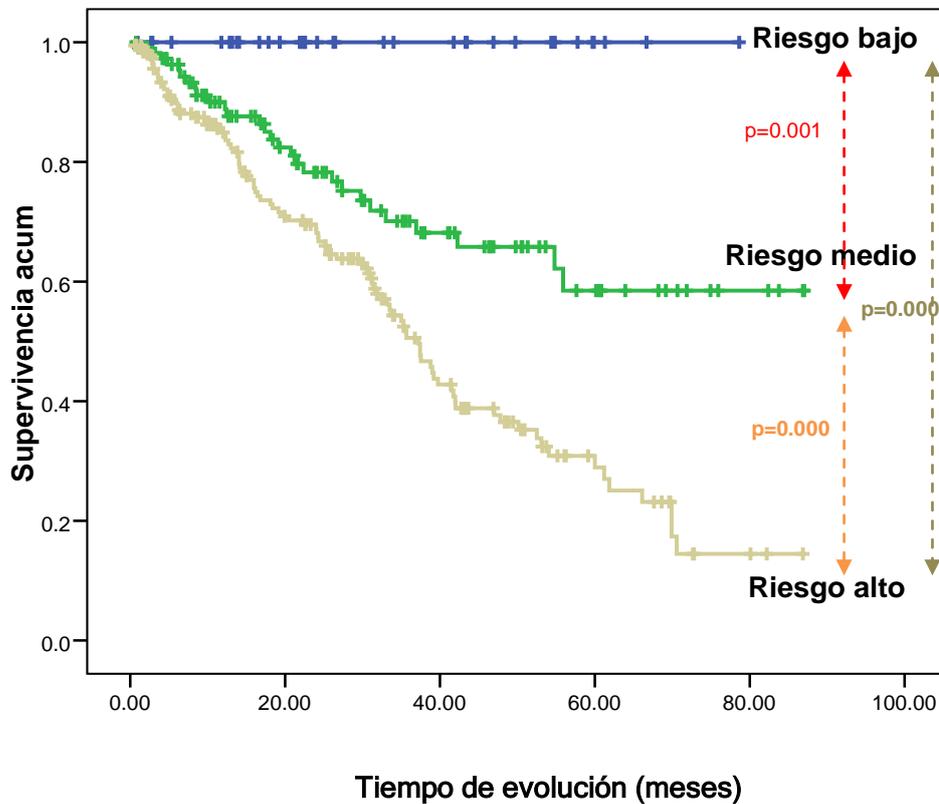


Tabla 18. Probabilidad de supervivencia en el tiempo del grupo de riesgo alto

Tiempo evolución	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Probabilidad supervivencia	85%	69.5%	51%	36.5%	31%
IC 95 %	(80-90)	(62-77)	(42-60)	(28-45)	(22-40)

Figura 9. Curvas Kaplan-Meier de los tres grupos de riesgo definidos por el índice pronóstico Edad-Comorbilidad (IPEC) en la muestra de validación. Log-Rank: 33,5, $p= 0.000$.



Calculamos la tasa global de mortalidad /100 pacientes/ año, que fue de 16 /100 pacientes/año. Si se analiza según los estratos de riesgo ésta fue en el grupo de riesgo medio de 10.4 /100 pacientes/año y en el grupo de riesgo alto de 23.3 /100 pacientes/año.

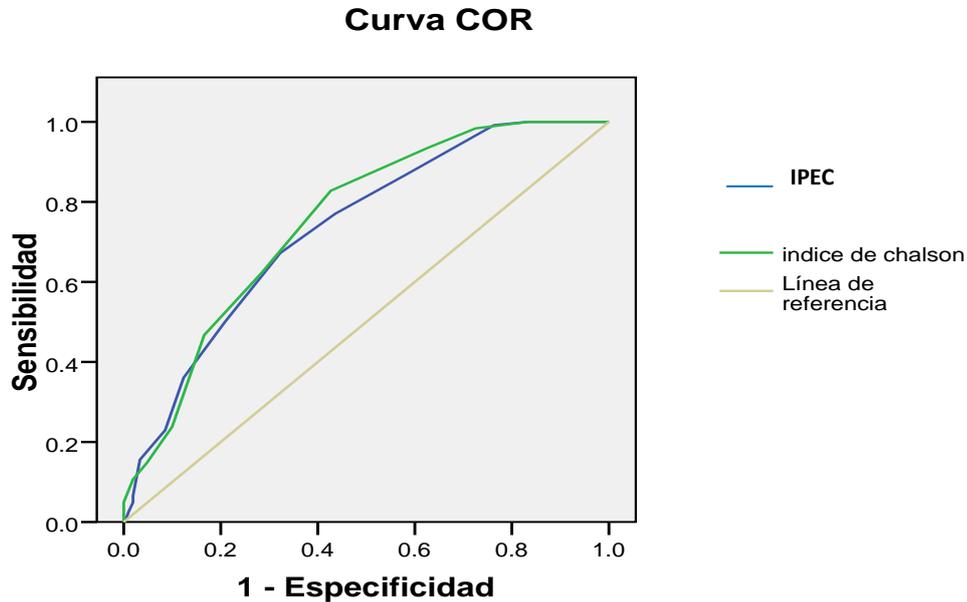
4. ANÁLISIS COMPARATIVO CON OTROS ÍNDICES.

4.1. Comparación del poder discriminativo del IPEC frente a otros índices aplicados sobre la muestra de validación.

4.1.1. Curvas ROC.

Las áreas bajo la curva fueron de 0.733 (IC 95% 0.680-0.787) en el IPEC y de 0.751 (IC 95% 0.700-0.803) en el Charlson (17) (figura 10).

Figura 10. Comparación entre las curvas ROC para predecir la mortalidad entre los índices IPEC y Charlson aplicados sobre la muestra de validación.



4.1.2. Índice C de Harrell y modelo de riesgos proporcionales.

Se calcularon el índice C de Harrell y los hazard ratio de los modelos de riesgos proporcionales del índice IPEC y el Charlson (17) categorizados en sus niveles de riesgo, tal y como se muestra en la tabla 19.

Tabla 19. Comparación entre el HR y el índice C de Harrell de los índices IPEC y Charlson aplicados sobre la muestra de validación.

IPEC		Charlson	
HR	C-Harrel	HR	C-Harrel
1.19 (1.13-1.26)	0.65	1.30 (1.21-1.40)	0.67

El índice C de Harrell resultó muy similar en ambos índices y próximo a 0.7, valor que marca una adecuada capacidad discriminativa.

En ambos casos se ve que la probabilidad de fallecimiento aumenta a medida que se asciende de grupo de riesgo, siendo este aumento del 19 % por incremento de grupo de riesgo en el caso del IPEC y de un 30 % en el caso de los grupos de riesgo calculados con el índice Charlson.

DISCUSIÓN

1. ELABORACIÓN DE UN ÍNDICE PRONÓSTICO (IPEC).

Nuestro estudio describe el primer índice diseñado sobre una población mediterránea de pacientes incidentes en diálisis que tiene en cuenta tanto las patologías que constituyen la comorbilidad, como la edad. El 80 % de los paciente incidentes los eran en hemodiálisis y el 20 % lo eran en peritoneal. Hemos incluido sólo patologías con importante prevalencia en pacientes con ERCT, a diferencia del índice de Charlson (17) que incluía enfermedades poco frecuentes en pacientes con fallo renal crónico. Además algunas patologías con importante presencia en la ERCT, como la fibrilación auricular crónica y la hipertensión arterial, fueron consideradas en nuestro índice a diferencia de otros previos que no las tenían en cuenta. El IPEC fue ajustado a la edad a través de incluir este parámetro en un modelo multivariante separado. En nuestra opinión, la edad no supone una condición patológica por sí misma, pero sí constituye un importante factor de riesgo en esta población y por lo tanto ha de ser tomada en consideración.

La puntuación media asignada por el IPEC a nuestra muestra de derivación fue de 4.41 y el 50% de nuestra cohorte puntuó 5 ó más puntos, lo que indica que existe una importante comorbilidad en nuestra población. El análisis multivariante mostró que la edad por encima de los 60 años, la diabetes mellitus, la enfermedad vascular periférica y las neoplasias con menos de 5 años de evolución, se encuentran asociadas de forma independiente con un mayor riesgo de fallecimiento. Sin embargo, el objeto de nuestro análisis no fue determinar qué enfermedades implican un mayor riesgo, sino conocer el

impacto de las distintas patologías sobre la supervivencia. La cardiopatía isquémica crónica no aumentaba el riesgo de fallecimiento cuando se encontraba en ausencia de signos de insuficiencia cardiaca, mientras que sí que lo aumentaba de forma importante cuando aparecía asociada a ella. Además, la insuficiencia cardiaca de otra etiología también incrementaba el riesgo, lo que probablemente indique que es la disfunción miocárdica (con o sin historia previa de angina o infarto agudo de miocardio) lo que constituye un factor de mal pronóstico. Van Manen et al. (35) también intentó diferenciar entre los distintos tipos de cardiopatía posibles, así observó que la cardiopatía isquémica con dolor torácico de reposo doblaba el riesgo de los otros grados de cardiopatía isquémica, sin embargo, no especificaba si estos pacientes con cardiopatía isquémica tenían síntomas de insuficiencia cardiaca o no. Aunque la insuficiencia cardiaca constituye una entidad compleja en los pacientes con ERCT, puede que ésta sea una consecuencia de la hipertrofia miocárdica, la fibrosis y la escasa reserva vascular, que claudican ante las agresiones presentes en la ERCT como son la hipervolemia, las crisis hipertensivas, la anemia y otras (51,52, 53). Este hecho refuerza la importancia de evitar estas situaciones en los pacientes que inician tratamiento renal sustitutivo con diálisis (53, 54).

En base a la edad y comorbilidad definimos los tres grupos de riesgo para el análisis de supervivencia y nuestro índice discriminó la probabilidad de sobrevivir a los cinco años con porcentajes del 79 %, 59 % y 16 %, para los grupos de riesgo bajo, medio y alto, respectivamente. La principal causa de fallecimiento fue la cardiológica seguida de la vascular (enfermedad cerebral y periférica) y en tercer lugar las infecciones, lo que concuerda con los datos ya existentes (55,56). Las neoplasias constituyeron también una causa destacable de mortalidad así como la caquexia.

Empleamos curvas ROC para comparar el poder discriminativo de nuestro índice con el del Chalsón (17) y el de Hemmelgarn (18) aplicados sobre la muestra de derivación y observamos como el ACPI no difiere de forma destacable del Charlson pero es ligeramente superior al índice de Hemmelgarn. Si bien la capacidad discriminativa de estos índices es similar, queremos señalar algunas diferencias clínicamente significativas. En relación con la edad, el índice de Charlson puntuaba menos que el nuestro las décadas quinta y sexta, probablemente debido a que nuestro índice establece el peso de la edad según el HR hallado en el análisis multivariante mientras que el índice de Charlson lo establecía a priori. Opinamos que el impacto de la edad en la supervivencia probablemente sea mayor en los pacientes con ERCT ya que se asocia a múltiples patologías, por lo que se ajusta mejor a la realidad la mayor puntuación otorgada por nuestro índice. El Índice de Hemmelgarn no tuvo en cuenta el impacto de la edad en una población en diálisis. En cuanto a la comorbilidad, encontramos importantes diferencias respecto al índice de Charlson. Primero de todo, la cardiopatía isquémica con insuficiencia cardíaca y la insuficiencia cardíaca por sí misma puntuaban más alto en nuestro índice, indicando que una buena función miocárdica juega un papel importante en la supervivencia a largo plazo de los pacientes con ERCT (57). La enfermedad vascular periférica puntuó el doble en nuestro índice, probablemente debido al hecho de que el daño arterial aumenta especialmente en un ambiente urémico y con alteración del metabolismo calcio-fósforo (58, 59, 60). Además, aunque la presencia de fibrilación auricular crónica (61,62) y la hipertensión arterial (54) mal controlada en pacientes incidentes tienen un impacto negativo sobre la supervivencia de los pacientes en diálisis, éstas no son consideradas en los índices anteriores al nuestro.

2. VALIDACIÓN DEL IPEC.

Para que un índice pueda ser utilizado de forma generalizada es necesario que se lleve a cabo su validación sobre una población distinta a aquella en base a la cual fue elaborado. Así la validación intenta garantizar la aplicabilidad de un índice sobre las distintas poblaciones de pacientes. Esto es de especial interés en el campo de la diálisis, en el que se intenta disponer de índices que permitan predecir el pronóstico que un paciente va a tener si inicia terapia renal sustitutiva y llevar a cabo comparaciones entre distintos grupos de tratamiento. Nuestro índice IPEC tenía una limitación fundamental al no haber sido validado, dicho problema es solventado con la validación realizada en años posteriores sobre una cohorte distinta a la de derivación.

La cohorte de validación fue muy similar a la de derivación en lo referente a tamaño muestral y tiempo de seguimiento. Todos los pacientes de la cohorte de validación fueron tratados en hemodiálisis, por lo que la aplicabilidad clínica debe limitarse a los pacientes tratados en esta modalidad de diálisis. Las características demográficas tales como sexo, edad media y distribución por grupos de edad no mostraron diferencias destacables con respecto a la cohorte de derivación, salvo que en la muestra de validación hubo un mayor porcentaje de pacientes añosos con edad igual o superior a 70 años.

La distribución de pacientes según la nefropatía de base también fue muy similar. En ambas cohortes la etiología más frecuente era la diabética y cabe destacar que en la cohorte de validación existía una importante proporción de pacientes con nefropatía intersticial, que constituía la segunda etiología más frecuente. En ambas muestras la enfermedad renal de etiología no filiada representó el 14 %.

La puntuación media obtenida según nuestro índice fue ligeramente superior en la cohorte de validación con respecto a la cohorte de derivación, 5.26±3 (rango 0-15) vs 4.41±2.84 (rango 0-11) respectivamente, sin alcanzar diferencias significativas. La distribución de pacientes en los distintos grupos de riesgo en ambas cohortes fue similar. En ambas poblaciones el 50% de los pacientes alcanzaron una puntuación igual o superior a 5, confirmándose que tanto en la cohorte de derivación como en la de validación la prevalencia de comorbilidad era elevada. Este hecho viene a solventar una limitación importante del índice de Charlson, que fue elaborado y validado en población general, con menor comorbilidad que la población incidente en hemodiálisis.

Respecto al riesgo que representan las distintas enfermedades, los resultados obtenidos en la muestra de validación corroboran lo apuntado por el IPEC en la muestra de derivación.

El porcentaje de pacientes con cardiopatía fue similar en la cohorte de validación y derivación, 26.2 % y 27.3% respectivamente. Tras analizar el tipo de cardiopatía (tabla 14), se observa que la cardiopatía isquémica es la más frecuente aunque no condiciona la mayor tasa de mortalidad. Sin embargo, la insuficiencia cardiaca, asociada o no a la cardiopatía isquémica, conlleva el mayor riesgo.

La fibrilación auricular crónica no suele ser considerada en otros índices pronósticos, sin embargo, en nuestra población se asoció con una tasa cruda de mortalidad elevada en ambas cohortes.

La enfermedad vascular periférica y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica también conllevaron un importante riesgo de mortalidad, así como las enfermedades

sistémicas que incluyen distintas enfermedades del tejido conectivo y las vasculitis sistémicas. La hipertensión arterial mal controlada parece tener menor impacto en la muestra de validación.

Las causas de fallecimiento y la mortalidad global a los cinco años fueron similares en ambas cohortes. Si consideramos los estratos de riesgo, no se apreciaron diferencias destacables en la mortalidad en los grupos de riesgo medio y alto, pero si en el grupo de riesgo bajo ya que en la cohorte de validación no falleció ningún paciente clasificado en este grupo.

En resumen, se observa una adecuada estratificación en los grupos de riesgo del índice IPEC cuando se aplica en la cohorte de validación.

3. PODER DISCRIMINATIVO DEL IPEC.

El poder predictivo de nuestro índice IPEC se calculó a través de la determinación del área bajo la curva ROC de ambas muestras. Se observó que esta área era prácticamente igual en la cohorte de derivación (0.749 con IC 95% de 0.69-0.80) que en la de validación (0.733 con IC 0.680-0.787). También calculamos el área bajo la curva ROC para el índice de Charlson aplicado a las dos muestras y, además de resultar muy similar en la cohorte de derivación y en la de validación, se observó que ambas eran equivalentes a las calculadas para el índice de IPEC.

Se calculó el índice C de Harrell, que nos expresa la probabilidad de acierto en el ordenamiento de dos sujetos. Un valor de 0.5 nos indicaría que el modelo realiza una predicción al azar, mientras que un valor de 1 nos indicaría que la capacidad de discriminación del modelo es perfecta. El Índice C de Harrel resultó muy parecido en la cohorte de derivación (0.68) y la de validación (0.68). Si se calculaba para el índice de Charlson los valores no variaban de forma significativa, siendo de 0.70 para la cohorte de derivación y de 0.67 para la de validación.

El hecho que tanto el área bajo la curva COR como el Índice C de Harrel fueran prácticamente iguales en la cohorte de derivación y en la de validación, nos habla a favor de la validez de predicción establecida por nuestro índice. Así mismo, observamos como este poder es muy similar al del índice de Charlson, que es el índice que se emplea más habitualmente.

4. CONTEXTO: COMPARACIÓN CON OTROS ÍNDICES Y APORTACIONES FUNDAMENTALES.

El Índice de Charlson sigue siendo el índice más empleado entre los pacientes que inician tratamiento renal sustitutivo, a pesar de no haber sido elaborado ni validado a partir de poblaciones de enfermos con enfermedad renal crónica terminal incidentes en diálisis. Además, este índice presenta la limitación de estar realizado sobre una población de pacientes con escasa comorbilidad. Ambas limitaciones son solventadas por el IPEC ya que ha sido realizado a partir de pacientes con ERCT incidentes en diálisis, que presentan un gran número e importante severidad de patologías. Ya se ha señalado como la puntuación media de nuestros enfermos es alta y como al menos la mitad pertenecían al grupo de riesgo alto.

Otra aportación de nuestro índice es que, por un lado es un índice continuo en el que cada paciente recibe una puntuación, y por otro permite clasificar a los enfermos en tres posibles grupos de riesgo (bajo, medio y alto) con sus correspondientes probabilidades de supervivencia hasta 5 años. Elimina la complejidad de otros índices en los que los enfermos son estratificados en un mayor número de grupos (38,40). Además, establece una probabilidad de supervivencia hasta 5 años, que es un tiempo de seguimiento que se ajusta perfectamente a la mediana de supervivencia de este grupo poblacional.

Otra mejora que proporciona el IPEC la constituye el hecho de tener en cuenta la edad al inicio del tratamiento dialítico, lo que solventa la crítica realizada a otros índices ampliamente utilizados como el de Hemmelgarn (18) o el Davis (34).

En cuanto a la metodología, el IPEC posee ventajas sobre otros índices realizados de forma específica para enfermos incidentes en diálisis. Nuestro índice no ha sido elaborado a partir de datos recogidos en registros administrativos (9, 38,41), sino que se llevó a cabo de forma prospectiva, por un único equipo médico y a partir de una historia clínica informatizada.

El IPEC ha sido diseñado y validado en pacientes incidentes en hemodiálisis en nuestro país, que corresponde a un área mediterránea, mientras que los índices previos se han desarrollado en países anglosajones. Esto constituye una importante fortaleza ya que solventa posibles diferencias demográficas y de comorbilidad existentes entre la población anglosajona y la mediterránea (65, 66, 67, 68). En población general es bien conocido que la mediana de supervivencia es mayor en áreas mediterráneas (65).

Otros índices pronósticos recientes analizan la mortalidad a corto plazo (6 a 12 meses) (38,40) o medio (9, 18,25), mientras que el IPEC establece la probabilidad de supervivencia hasta 5 años, que como ya se ha reseñado se ajusta más a la supervivencia media de los pacientes en hemodiálisis en la actualidad.

La validación del IPEC se realizó a partir de una cohorte de enfermos de la misma área sanitaria que la cohorte de derivación y en un periodo de tiempo consecutivo al de ésta. Así pues, en la cohorte de derivación se recogieron los datos de los pacientes incidentes en diálisis de 1997 a 2002 y en la cohorte de validación los correspondientes al periodo de 2003 a 2008. Se trataría de una validación temporal, lo que puede ser considerada como una validación externa en lo referente al tiempo e intermedia entre una validación interna y externa, ya que los pacientes procedían de un mismo centro sanitario. Este aspecto constituye una limitación ya que sería deseable aplicar el índice sobre una muestra poblacional de otro centro hospitalario, lo que constituiría una validación

externa de forma estricta. Si bien esta observación tiene un interés más estadístico que clínico, ya que es complejo hacer validaciones con pacientes de centros diferentes, y en la mayoría de los índices pronósticos se ha realizado la validación a partir de enfermos del mismo centro.

No obstante, a pesar de las diferencias señaladas entre nuestro índice y otros previos, creemos que el IPEC y el Charlson se han comportado de forma similar al ser aplicados sobre nuestras dos cohortes, aportando validez a ambos índices. El Charlson es empleado de forma universal para clasificar pacientes en grupos de riesgo, tanto con ERCT como sin ella, pero al ser comparado con nuestro índice que ha sido elaborado de forma específica a partir de pacientes con nefropatía terminal no ha presentado discordancias relevantes. Esto puede expresar el hecho de que ambos índices estratifican a los enfermos de forma adecuada.

5. IMPLICACIONES CLÍNICAS.

El IPEC concluye que tanto la edad como la comorbilidad tienen un impacto fundamental en los pacientes incidentes en diálisis. Reduce el número de patologías a tener en cuenta al inicio de diálisis a 11 y divide la edad en 4 grupos. Afirma que la cardiopatía es un factor condicionante fundamental pero que, en particular, se trata del desarrollo de insuficiencia cardíaca lo que compromete la supervivencia del enfermo en mayor medida. Así mismo, introduce patologías que no son valoradas por la mayoría de índices como son la fibrilación auricular y el mal control de la hipertensión arterial, lo que tiene un sentido fisiopatológico, ya que se relaciona con el desarrollo de insuficiencia cardíaca (54,69). Otro dato destacable es que el IPEC otorga un peso mayor que en otros índices (17) a la enfermedad vascular periférica, patología que se traduce en nuestros pacientes en gran número de complicaciones y que repercute en gran medida en la supervivencia de los enfermos con ERCT.

Además, nuestro índice corrobora el mal pronóstico de los pacientes con antecedentes neoplásicos pero matizado, ya que limitamos esto a los enfermos con neoplasias que no tienen más de cinco años de evolución desde el diagnóstico. Esto traduce la realidad clínica diaria observada en nuestras unidades de diálisis, en las que vemos como aquellos enfermos con patología oncológica diagnosticada hace más de cinco años no presentan peor pronóstico que la población general.

Así, nuestro índice permite clasificar a los enfermos incidentes en hemodiálisis en grupos de riesgo en base a una puntuación otorgada por las patologías que les condicionan una mayor mortalidad y a su edad. Según estos grupos de riesgo se puede

estimar la supervivencia a 5 años, lo que constituye un plazo de tiempo que se ajusta adecuadamente a la supervivencia de estos pacientes.

6. PROYECTOS FUTUROS.

Nos parece de gran interés poder llevar a cabo los siguientes trabajos:

1. Comportamiento del índice en pacientes en hemodiálisis de otra región o área geográfica.
2. Aplicación del índice sobre otras poblaciones: diálisis peritoneal y trasplante renal.

CONCLUSIONES

1. El índice pronóstico edad-comorbilidad (IPEC) para pacientes con enfermedad renal crónica terminal es el primer índice desarrollado en una población incidente en hemodiálisis en España.
2. Ha sido elaborado en base a pacientes con enfermedad renal crónica terminal, debido a las diferencias demográficas y de comorbilidad que tienen estos enfermos respecto a otros grupos poblacionales.
3. Ha sido validado para garantizar su aplicación en otras poblaciones incidentes en hemodiálisis, distintas a aquella sobre la que ha sido diseñado.
4. Estima de forma precisa la supervivencia de los pacientes incidentes en hemodiálisis en función de su edad y enfermedades asociadas.
5. Permite ajustar por comorbilidad cuando se comparan distintas modalidades de tratamiento.
6. Los antecedentes de insuficiencia cardiaca, la enfermedad vascular periférica y las neoplasias con menos de cinco años de evolución, son las patologías que condicionan un peor pronóstico en estos enfermos.
7. Aunque la predicción total del índice es semejante a la del índice pronóstico de Charlson, probablemente como consecuencia de analizar similares comorbilidades, se observa diferente peso en algunas enfermedades muy prevalentes en la insuficiencia renal crónica terminal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Johnson JG, Gore SM, Firth J. The effect of age, diabetes, and other co-morbidity on the survival of patients on dialysis: a systematic quantitative overview of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2156-64.
2. Keane WF, Collins AJ. Am J Kidney Dis. 1994 Dec; 24(6):1010-8. Influence of co-morbidity on mortality and morbidity in patients treated with haemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1994; 24:1010-8.
3. Nicolucci A, Cubasso D, Labbrozzi D, Mari E, Impicciatore P, Procaccini DA, Forcella M, Stella I, Querques M, Pappani A, et al. Effect of coexistent diseases on survival of patients undergoing dialysis. *ASAIO J* 1992; 38: M291-5.
4. Soucie JM, McClellan WM. Early death in dialysis patients: risk factors and impact on incidence and mortality rates. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2169-75.
5. Bradbury BD, Fissell RB, Albert JM, Anthony MS, Critchlow CW, Pisoni RL, Port FK, Gillespie BW. Predictors of early mortality among incident US haemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 89-99.
6. Mazzuchi N, Carbonell E, Fernández-Cean J. ESRD patients without co-morbid risk factors at the start of haemodialysis are ideal as survival comparison population. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1091-6.

7. Rosner M, Abdel-Rahman E, Williams ME; ASN Advisory Group on Geriatric Nephrology. Geriatric nephrology: responding to a growing challenge. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 936-42.
8. ERA-EDTA Registry. ERA-EDTA Registry 2005 Annual Report. 2007. Amsterdam, Holland, Academic Medical Centre, Department of Medical Informatics.
9. Liu J, Huang Z, Gilbertson DT, Foley RN, Collins AJ. An improved co-morbidity index for outcome analyses among dialysis patients. *Kidney Int* 2010; 77: 141-51.
10. Kooman JP, Cornelis T, van der Sande FM, Leunissen KM. Renal replacement therapy in geriatric end-stage renal disease patients: a clinical approach. *Blood Purif* 2012; 33: 171-6.
11. Stel VS, van de Luijngaarden MW, Wanner C, Jager KJ: The 2008 ERA-EDTA Registry Annual Report-a precis. *NDT Plus* 2011; 4: 1–13.
12. Gilbertson DT, Liu J, Xue JL, Louis TA, Solid CA, Ebben JP, Collins AJ. Projecting the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2015. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3736-3741.
13. García López FJ, Robles R, Gentil MA, Lorenzo V, Clèries M, García Blasco MJ, Arrieta J, en representación del Grupo de Registros de Enfermos Renales de España. Comparación de la incidencia, prevalencia, modalidades de tratamiento y mortalidad en pacientes con tratamiento renal sustitutivo en cinco comunidades autónomas españolas en el periodo 1991-1996. *Nefrología* 1999; 19: 443-459.

14. Schneeweiss S, Maclure M. Use of co-morbidity scores for control of confounding in studies using administrative databases. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 891-8.
15. Moons KG, Royston P, Vergouwe Y, Grobbee DE, Altman DG. Prognosis and prognostic research: what, why, and how? *BMJ* 2009; 338: b375.
16. Hoyston P, Moons KG, Altman DG, Vergouwe Y. Prognosis and prognostic research: Developing a prognostic model. *BMJ* 2009; 338:b604.
17. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40: 373-383.
18. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Hude Quan MSc, Ghali WA. Adapting the Charlson comorbidity index for use in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 125-132.
19. Fernández Lucas M, Teruel Briones JL, Zamora J, López Mateos M, Rivera M, Ortuño J. A Mediterranean age-co-morbidity prognostic index for survival in dialysis populations. *J Nephrol* 2007; 20: 696-702.
20. Joan M Mauri, Montse Cleries, Emili Vela and Catalan Renal Registry. Design and validation of a model to predict early mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 3: 1690-6.
21. Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A, Faulin Fajardo J. *Bioestadística amigable* (3ª ed). Navarra: Martinez-González MA, 2008.
22. Jassal SV, Trpeski L, Zhu N, Fenton S, Hemmelgarn B. Changes in survival among elderly patients initiating dialysis from 1990 to 1999. *CMAJ* 2007; 177: 1033-8.

23. Moons KG, Altman DG, Vergouwe Y, Royston P. Prognosis and prognostic research: application and impact of prognostic models in clinical practice. *BMJ* 2009; 338: b606.
24. Charlson ME, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined co-morbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 1245-1251.
25. Khan IH, Catto GD, Edward N, Fleming LW, Henderson IS, Macleod AM. Influence of coexisting disease on survival on renal-replacement therapy. *Lancet* 1993; 341: 415-418.
26. Wright LF. Survival in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 25-28.
27. Held PJ, Pauly MV, Diamond L. Survival analysis of patients undergoing dialysis. *JAMA* 1987; 257: 645-50.
28. Horina JH, Holzer H, Reisinger EC, Krejs GJ, Neugebauer JS. Elderly patients and chronic haemodialysis. *Lancet* 1992; 339: 183.
29. Winearls CG, Oliver DO, Auer J. Age and dialysis. *Lancet* 1992; 339: 432.
30. Fassbinder W, Brunner FP, Brynner H, Ehrich JH, Geerlings W, Raine AE, Rizzoni G, Selwood NH, Tufveson G, Wing AJ. Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, XX, 1989. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 5-35.

31. Smith T. Medicine in Europe. European health challenges. *BMJ* 1991; 303:1395-7.
32. Fassbinder W, Brunner FP, Brynger H, Ehrich JH, Geerlings W, Raine AE, Rizzoni G, Selwood NH, Tufveson G, Wing AJ. Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, XX, 1989. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 5-35.
33. Geerlings W, Tufveson G, Ehrich JH, Jones EH, Landais P, Loirat C, Mallick NP, Margreiter R, Raine AE, Salmela K, et al. Report on management of renal failure in Europe, XXIII. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 6-25.
34. Davies SJ. Comorbidity, urea kinetics, and appetite in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: their interrelationship and prediction of survival. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 353-61.
35. Van Manen JG, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, Bossuyt PM, Krediet RT; NECOSAD Study Group. Netherlands Co-operative Study on the Adequacy of Dialysis-2. How to adjust for comorbidity in survival studies in ESRD patients: a comparison of different indices. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 82-9.
36. Quan H, Parsons GA, Ghali WA. Validity of procedure codes in International Classification of Diseases, 9th revision, clinical modification administrative data. *Med Care* 2004; 42: 801-9.
37. US Renal Data System. *USRDS 2005 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States*. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Bethesda, MD, 2005.

38. Couchoud C, Labeeuw M, Moranne O, Allot V, Esnault V, Frimat L, Stengel B; French Renal Epidemiology and Information Network (REIN) registry. A clinical score to predict 6-month prognosis in elderly patients starting dialysis for end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 1553-61.
39. Couchoud C, Lassalle M, Stengel B, Jacquelinet C. Renal Epidemiology and Information Network: 2006 annual report. *Nephrol Ther* 2008; 4: S53-167.
40. Marinovich S, Lavorato C, Moriñigo C, Celia E, Bisignano L, Soratti M, Hansen-Krogh D. A new prognostic index for one-year survival in incident hemodialysis patients. *Int J Artif Organs* 2010; 33: 689-99.
41. Miskulin D, Bragg-Gresham J, Gillespie BW, Tentori F, Pisoni RL, Tighiouart H, Levey AS, Port FK. Key comorbid conditions that are predictive of survival among hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1818-26.
42. Catalan Renal Registry 21st Report (2004). Catalan Health Department, Catalan Government, Barcelona, 2006. http://www10.gencat.net/catsalut/ocatt/ca/htm/est_pub_trans_renal.htm.
43. Goodkin DA, Young EW, Andreucci VE, Rayner HC, Held PJ: International variation in comorbid disease among hemodialysis patients: Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 242A.
44. Young E, Goodkin D, Mapes D, Port F, Keen M, Chen K, Maroni B, Wolfe R, Held P: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study: An international haemodialysis study. *Kidney Int* 2000; 57: S74–S81.

45. Altman DG, Vergouwe Y, Royston P, Moons KG. Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model. *BMJ* 2009; 338: b605.
46. Altman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? *Stat Med* 2000; 19: 453-73.
47. Bleeker SE, Moll HA, Steyerberg EW, Donders AR, Derksen-Lubsen G, Grobbee DE, Moons KG. External validation is necessary in prediction research example. *J Clin Epidemiol* 2003; 56:826-32.
48. Royston P, Parmar MK, Sylvester R. Construction and validation of a prognostic model across several studies, with an application in superficial bladder cancer. *Stat Med* 2004; 23: 907-26
49. Steyerberg EW, Bleeker SE, Moll HA, Grobbee DE, Moons KG. Internal and external validation of predictive models: a simulation study of bias and precision in small samples. *J Clin Epidemiol* 200; 56: 441-7.
50. Harrell FE Jr, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 1996; 15: 361-87.
51. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995; 47: 884-90.

52. Stack AG, Bloembergen WE. A cross-sectional study of the prevalence and clinical correlates of congestive heart failure among incident US dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 992-1000.
53. Levin A. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis. *Semin Dial* 2003; 16:101-5.
54. Lucas MF, Quereda C, Teruel JL, Orte L, Marcén R, Ortuño J. Effect of hypertension before beginning dialysis on survival of haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 814-21.
55. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases United States Renal Data System. Excerpts from USRDS 2009 Annual Data Report. U.S. Department of Health and Human Services. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: S1.
56. Bloembergen WE, Port FK, Mauger EA, Wolfe RA. Causes of death in dialysis patients: racial and gender differences. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 1231.
57. Wang AY, Sanderson JE. Current perspectives on diagnosis of heart failure in long-term dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 308-19.
58. Covic A, Kanbay M, Voroneanu L, Turgut F, Serban DN, Serban IL, Goldsmith DJ. Vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin Sci (Lond)* 2010; 119: 111-21.
59. Toussaint ND, Kerr PG. Vascular calcification and arterial stiffness in chronic kidney disease: implications and management. *Nephrology (Carlton)* 2007 Oct; 12: 500-9.

60. Nitta K. Vascular calcification in patients with chronic kidney disease. *Ther Apher Dial* 2011 Dec; 15: 513-21.
61. Winkelmayr WC, Patrick AR, Liu J, Brookhart MA, Setoguchi S. The Increasing Prevalence of Atrial Fibrillation among Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22: 349–357.
62. Genovesi S, Vincenti A, Rossi E, Pogliani D, Acquistapace I, Stella A, Valsecchi MG. Atrial fibrillation and morbidity and mortality in a cohort of long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 255-62.
63. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, D'Agostino RB, Murabito JM, Kannel WB, Benjamin EJ. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107: 2920.
64. Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L, Cohn JN. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87: VI102.
65. Van Dijk PC, Zwinderman AH, Dekker FW, Schön S, Stel VS, Finne P, Jager KJ. Effect of general population mortality on the north-south mortality gradient in patients on replacement therapy in Europe. *Kidney Int* 2007; 71: 53.
66. Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, Wolfe RA, Akiba T, Andreucci VE, Saito A, Rayner HC, Kurokawa K, Port FK, Held PJ, Young EW. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the

United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3270.

67. Van Dijk PC, Jager KJ, de Charro F, Collart F, Cornet R, Dekker FW, Grönhagen-Riska C, Kramar R, Leivestad T, Simpson K, Briggs JD, ERA-EDTA registry. Renal replacement therapy in Europe: the results of a collaborative effort by the ERA-EDTA registry and six national or regional registries. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1120.

68. Goodkin DA, Young EW, Kurokawa K, Prütz KG, Levin NW. Mortality among hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: case-mix effects. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 16-21.

69. Wetmore JB, Mahnken JD, Rigler SK, Ellerbeck EF, Mukhopadhyay P, Spertus JA, Hou Q, Shireman TI. The prevalence of and factors associated with chronic atrial fibrillation in Medicare/Medicaid-eligible dialysis patients. *Kidney Int* 2012; 81: 469-76.

