

9. Sobrevida en DC

- 94.927 pacientes ingresaron a DC en Argentina entre 2004 y 2018. La Sobrevida al año es de 78.8%, a los 5 años de 40.6% y a los 14 años de 7.2%. La mediana de sobrevida se alcanza a los 45.9 meses. Los primeros 90 días de tratamiento constituye el período de mayor mortalidad, siendo que el 8.1 % de la población que comienza DC falleció en ese lapso (7.430 pacientes).
- Aplicando el Modelo del riesgo proporcional de Cox en 2 subpoblaciones (2004-10 y 2011-18), se demuestra que las siguientes variables al comienzo del tratamiento sientan peor pronóstico en el corto y mediano plazo: La edad al Ingreso (4.1% de mayor riesgo de muerte por cada año de aumento en la edad ingreso), la presencia de Insuficiencia Cardíaca, Enfermedad Cerebrovascular presente o pasada, Insuficiencia vascular periférica (con o sin amputación), la presencia de Arritmia cardíaca, Angina persistente o Infartos de Miocardio previos, presencia de Enfermedad Pulmonar Crónica, la presencia de Neoplasia en los últimos 5 años o como causa de IRD (Mieloma), presentar una Albuminemia inicial menor a 3.5 gr./dL, iniciar DC con Hematocrito menor al 27%, consumo de Tabaco en los 10 años previos al Ingreso y ser portador del virus del SIDA son factores significativamente predictores de mayor riesgo. También lo es, y en forma muy significativa, la Nefropatía Diabética como causa de IRD, después de ajustar por 24 variables.
- Por cada año de ingreso a partir de 2004 hasta el 2010, el riesgo relativo es 1.6% y significativo; menor y no significativo es el riesgo en los Incidentes a partir de 2011 hasta 2018: 0.7%. Es alentador este cambio: Hasta 2010 los pacientes solo por entrar a DC un año después tenían más riesgo de muerte. A partir de 2011 y hasta 2018 el riesgo desaparece.
- Comenzar tratamiento sustitutivo en modalidad Hemodiálisis como técnica de primera elección (vs. Diálisis Peritoneal) se mostró como predictora significativa de mayor riesgo en ambas subpoblaciones, aunque es más significativa en 2011-18.
- Aparece con gran fuerza “Comienza HD con Acceso transitorio” (catéter no tunelizado). El riesgo de muerte aumenta el 50 % en la subpoblación 2011-18 y 40% en la subpoblación 2004-10

Sobrevida del total de la población en DC

TABLA 36. SOBREVIDA KM 2004-2018									
Total de pacientes 94927.									
Muertos: 44238. Perdidos/Censurados: 28682. Vivos al 31/12/2018: 22007									
Tiempo		Sobrevida	Error estándar	Eventos acumulados	Tiempo		Sobrevida	Error estándar	Eventos acumulados
Meses	Años				Meses	Años			
0	0	99,9	0,000	54	90		25,8	0,002	42391
3		91,9	0,001	7430	93		24,5	0,002	42631
6	0,5	86,5	0,001	12054	96	8	23,4	0,002	42828
9		82,3	0,001	15361	99		22,3	0,002	43010
12	1	78,8	0,001	18095	102		21,5	0,002	43129
15		75,5	0,002	20438	105		20,6	0,002	43259
18		72,6	0,002	22492	108	9	19,7	0,003	43372
21		69,7	0,002	24369	111		18,9	0,003	43474
24	2	67,0	0,002	26057	114		18,0	0,003	43573
27		64,4	0,002	27616	117		17,2	0,003	43662
30		61,9	0,002	28994	120	10	16,4	0,003	43741
33		59,5	0,002	30290	123		15,6	0,003	43813
36	3	57,2	0,002	31485	126		15,0	0,003	43870
39		55,0	0,002	32568	129		14,2	0,003	43928
42		52,8	0,002	33595	132	11	13,5	0,003	43984
45		50,6	0,002	34550	135		12,7	0,003	44034
48	4	48,4	0,002	35496	138		11,9	0,003	44082
51		46,5	0,002	36286	141		11,2	0,003	44117
54		44,5	0,002	37051	144	12	10,8	0,003	44138
57		42,5	0,002	37794	147		10,2	0,003	44162
60	5	40,6	0,002	38427	150		9,9	0,003	44174
63		38,7	0,002	39062	153		9,4	0,003	44190
66		37,1	0,002	39558	156	13	8,8	0,003	44207
69		35,4	0,002	40060	159		8,5	0,003	44216
72	6	33,9	0,002	40498	162		8,0	0,003	44225
75		32,4	0,002	40903	165		7,7	0,004	44230
78		30,9	0,002	41276	168	14	7,2	0,004	44237
81		29,6	0,002	41573	171		7,1	0,004	44238
84	7	28,3	0,002	41879	174		7,1	0,004	44238
87		27,2	0,002	42124	177,0	14,7	7,1		44238

Mediana de Sobrevida: 45.90 meses (IC95%: 45.33-46.47); KM: Kaplan-Meier.

Se presenta la Sobrevida Kaplan-Meier (KM) de los pacientes Incidentes desde el 1 de Abril de 2004 hasta el 31 de Diciembre de 201, recordando que son ingresos puros al considerarse solamente a la población con fecha de Primera DC en su vida posterior al 31/03/2004. Se consideran los nuevos pacientes desde el día 1 de la terapia dialítica crónica. Se excluyen reingresos de Trasplante, Recupero de función renal, Cambio de Modalidad y Cambio de Centro sin nuevo Centro reportado. El seguimiento finaliza el 31 de Diciembre de 2018.

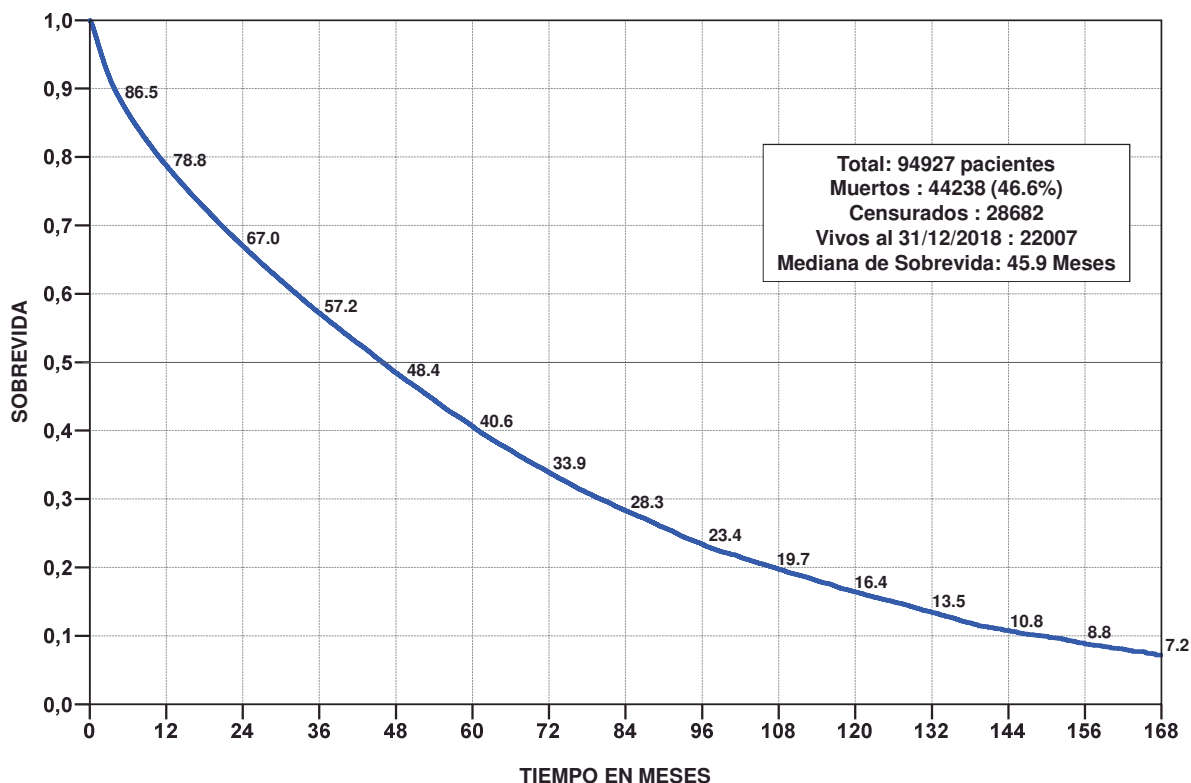
94927 pacientes ingresaron a DC en Argentina entre 2004 y 2018.

El seguimiento de esta población tuvo un máximo de 5383 días o 177.0 meses o 14 años y 9 meses; y un mínimo de 1 día.

En la Tabla 36 y Gráfico 61a se muestran la Sobrevida de la población total, ambas modalidades, ambos sexos y todas las etiologías de IRD.

La mediana de sobrevida se alcanza a los 45.9 meses. El 7.1 % de los pacientes alcanzó los 14 años y 9 meses de supervivencia en DC.

GRÁFICO 61a: SOBREVIDA (KAPLAN MEIER) EN DIÁLISIS CRÓNICA EN ARGENTINA. 2004-2018



Muchos Registros no incorporan a aquellos pacientes que no hayan superado los primeros 90 días de tratamiento, de tal modo que no muestran lo que ocurre con los pacientes en ese período de tiempo crítico; particularmente si consideramos que constituye el período de mayor mortalidad, siendo que el 8.1 % de la población que comienza DC fallece en los primeros 3 meses (7430 pacientes) y el 13.1 % en los restantes 9 meses.

Si un nefrólogo ingresa al SINTRA a un paciente es porque lo considera crónico, no agudo. Probablemente ocurran más muertes en los primeros 10 o 20 días de tratamiento y las desconocemos porque al fallecer el paciente no se lo ingresa al SINTRA. Observando la Tabla 36, se aprecia que el primer día (primera DC de la vida) fallecieron 54 personas entre 2004-2018. De tal manera contamos con menos del 100% de supervivencia al término del primer día de seguimiento.

Esta es la razón por la que sostenemos estudiar la Supervivencia desde el día 1; así se conoce casi enteramente la realidad.

No obstante, como muchos países quitan los fatales primeros 90 días y solo para compararnos en forma grosera con ellos, realizamos la Evaluación de la Supervivencia KM a partir del día 91 (80992 pacientes), obteniéndose una mediana de supervivencia de 51.8 meses, con los siguientes valores en el tiempo:

- 6 meses: 89.5%
- 12 meses: 82.1%
- 24 meses: 70.0%
- 36 meses: 59.8%
- 48 meses: 50.5%
- 60 meses: 42.1%
- 72 meses: 35.2%
- 84 meses: 29.5%
- 96 meses: 24.2%
- 108 meses: 20.6%
- 120 meses: 17.0%
- 132 meses: 13.8%
- 144 meses: 11.1%
- 156 meses: 9.2%
- 168 meses: 7.7%

Los valores obtenidos quitando los primeros 90 días son significativamente mayores a los valores comenzando desde el día 1. De esta manera se sobrestima la supervivencia real.

GRÁFICO 61b: SOBREVIDA (KAPLAN MEIER) EN DC EN ARGENTINA SEGÚN PERÍODO DE INGRESO

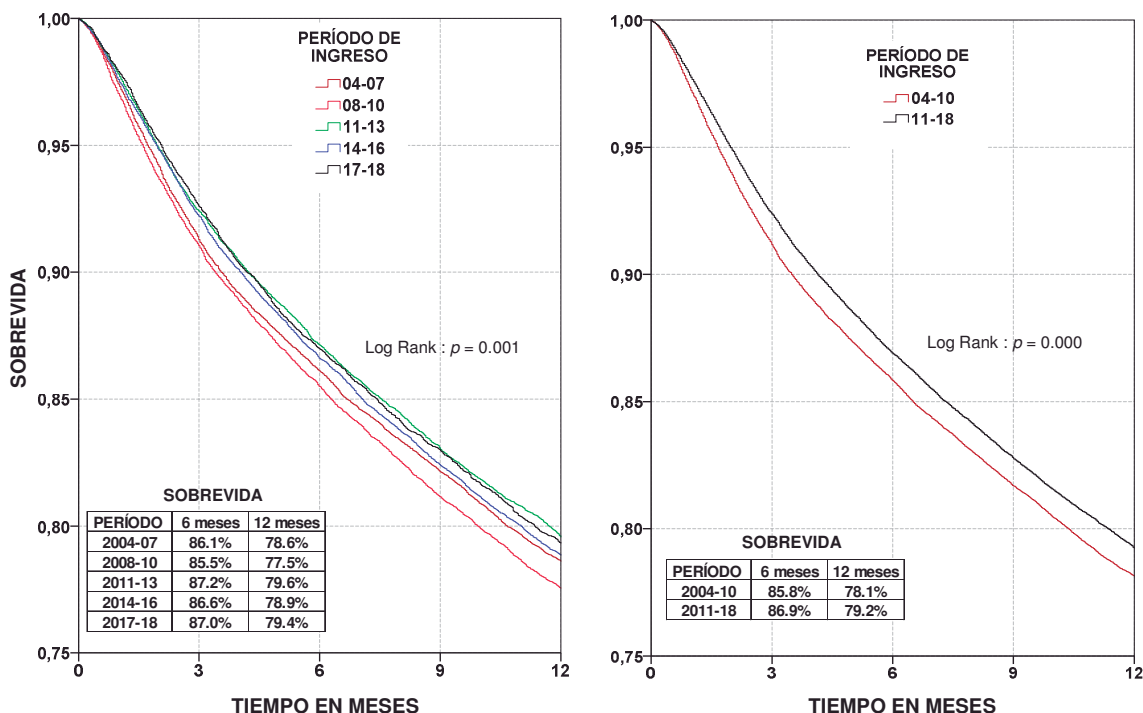
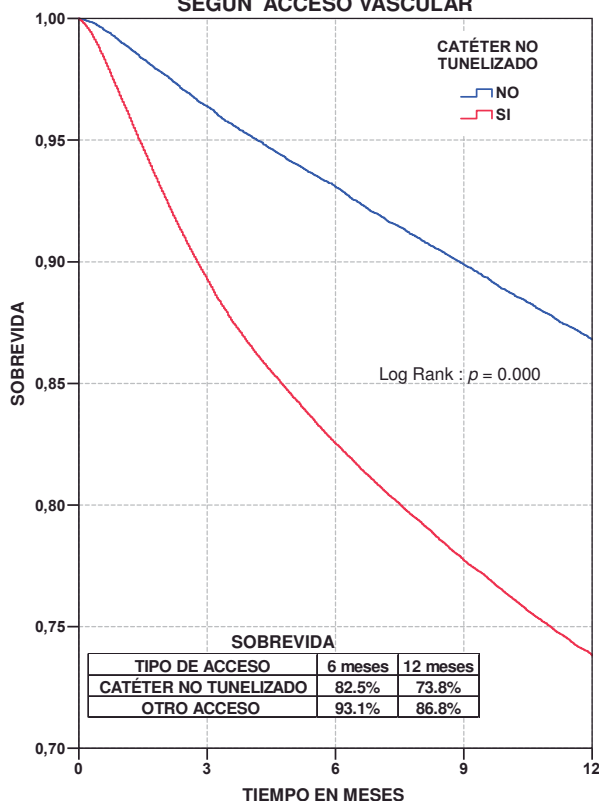


GRÁFICO 61c: SOBREVIDA (KAPLAN MEIER) EN HEMODIÁLISIS CRÓNICA EN ARGENTINA SEGÚN ACCESO VASCULAR



Se identifica claramente en ambas figuras del Gráfico 61b que la curva de Sobrevida tiene 2 pendientes; la primera brusca inicial que fenece entre los 3 y 4 meses aproximadamente y una segunda más suave.

Los Incidentes en DC del trienio 2011-13 (algo menos los del bienio 2017-18 y del trienio 2014-16) presentan una mejor sobrevida cruda a los 3 y 6 meses que la de los Incidentes de períodos anteriores, haciendo menos pronunciada esa pendiente inicial (Gráfico 61b, izquierda).

Si los 3 últimos períodos los fundimos en 1 (2011-18) y lo mismo hacemos con los 2 primeros (2004-10) podemos verificar que la pendiente inicial en los últimos 8 años es significativamente menos pronunciada (Log Rank: $p=0.000$) que la pendiente inicial de los primeros 7 años (Gráfico 61b, derecha).

Existe una mejor sobrevida en primeros meses con el paso de los años.

Comenzar Hemodiálisis con Catéter no tunelizado es un variable que denota "Ingreso no programado" al tratamiento sustitutivo, por cualquier causa. El comenzar Hemodiálisis con Acceso Definitivo es una variable marcadora de "Ingreso programado". No se evidencia pendiente inicial brusca en los ingresos con acceso definitivo, siendo patrimonio exclusivo del inicio con Catéter no tunelizado. En el Gráfico 61c, se constata ello y, por supuesto, se marca una muy

significativa diferencia en sobrevida inmediata entre ambos grupos (Log Rank: $p=0.000$).

GRÁFICO 62: SOBREVIDA KAPLAN-MEIER EN DC 2004-2018 : GRUPOS ETARIOS OTRAS ETIOLOGÍAS (N = 61429)

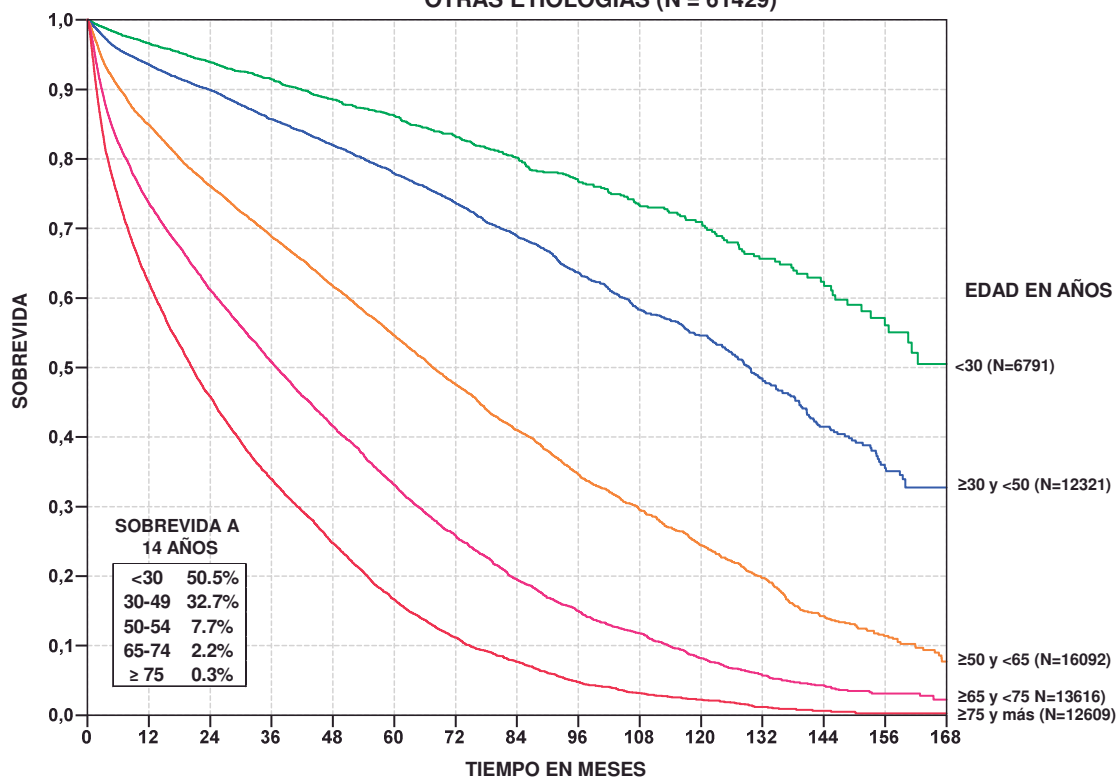
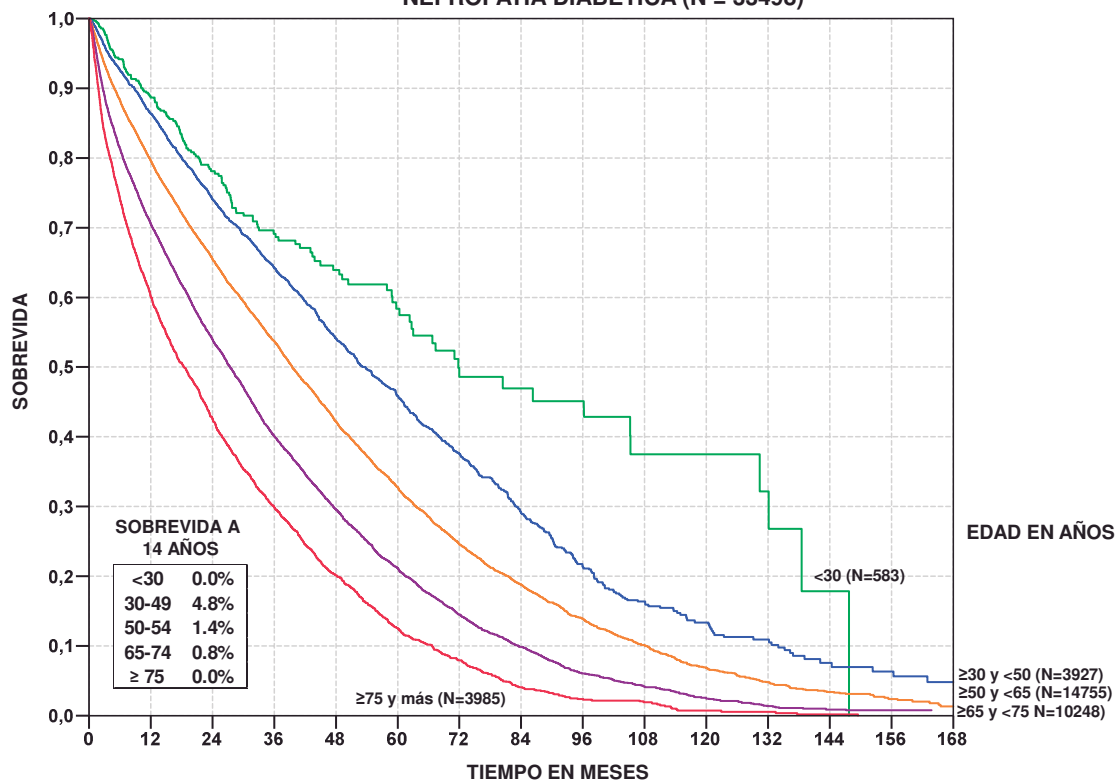


GRÁFICO 63: SOBREVIDA KAPLAN-MEIER EN DC 2004-2018 : GRUPOS ETARIOS NEFROPATÍA DIABÉTICA (N = 33498)

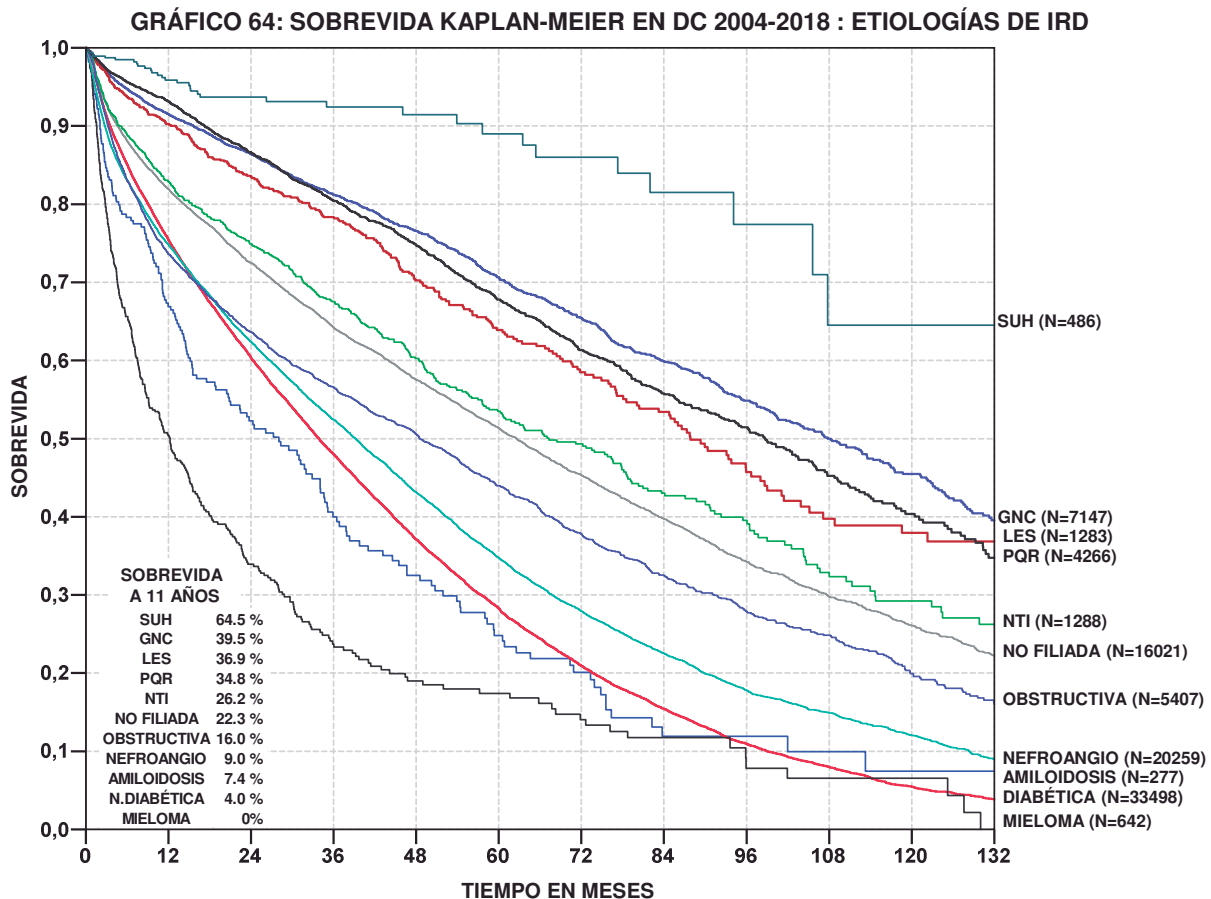


En los Gráficos 62 y 63 podemos observar las sobrevidas KM en los diferentes grupos etarios en las subpoblaciones de Otras Etiologías y Nefropatía Diabética, respectivamente.

Es indudable que la mayor edad repercute negativamente en la Sobrevida, aunque se manifiestan más en la población No Diabética las diferencias entre grupos etarios; no obstante, en ambas el Log-Rank es muy significativo ($p=0.000$): A mayor grupo etario menor sobrevida en ambas subpoblaciones.

Se observa que la población No Diabética en los grupos hasta 50 años tiene una buena sobrevida a los 14 años, desde el 33 % hasta 51 %. La sobrevida al año de estos 2 grupos es mayor al 94% (en menores de 30 años se llega al 97%). En el grupo más joven y luego de 14 años no se alcanzó la mediana de sobrevida. El grupo de 30-49 años alcanza una sobrevida del 50% a 10.8 años. El grupo de 50-64 años alcanza una sobrevida del 50% a 5.6 años y del 85% al año, lo que no deja de ser relevante. En grupos posteriores la sobrevida va disminuyendo a valores mucho más bajos. La mediana de Sobrevida es para Otras Etiologías de 56.58 meses.

Diferente es lo que se observa que la población Diabética: En los grupos hasta 50 años tiene una sobrevida a los 14 años desde el 0% hasta el 5%. La sobrevida al año de estos 2 grupos es mayor del 86% (en menores de 30 años se llega al 89%). El grupo de 50-64 años alcanza una sobrevida del 1.4 % a 14 años y del 80 % al año. En grupos posteriores la sobrevida presenta valores ínfimos. La mediana de Sobrevida es para Nefropatía Diabética de 33.86 meses (23 meses menor que No Diabéticos).



En el Gráfico 64 se muestran las Sobrevidas en las principales etiologías de IRD. Se trata de curvas crudas sin ajustar por ningún factor. La mejor resultó la de la subpoblación con Síndrome Urémico Hemolítico, no alcanzando la mediana de sobrevida a los 11 años, consecuencia de presentar la edad promedio al ingreso más joven de todas las etiologías con 24.6 años; por debajo de ella, alcanzando a los 9.0 años la mediana de sobrevida, se encuentra la subpoblación con Glomerulonefritis. Los pacientes con Poliquistosis llegan a la mediana a los 8.2 años. Los pacientes con Nefropatía Lúpica a los 7.3 años (2^{da} población más joven con 36.1 años de edad promedio). Estas 4 etiologías presentan al año una sobrevida de 90% o mayor. Las subpoblaciones con N. Diabética, Amiloidosis y Mieloma presentan las peores curvas, con medianas de sobrevida en 33.9, 28.0 y 12.2 meses, respectivamente.

Modelo del riesgo proporcional de Cox en Ambas modalidades

En la sobrevida en el tiempo (variable dependiente) con observaciones censuradas muchos son los factores, variables independientes o covariadas que influyen en el resultado. Con el Modelo del Riesgo Proporcional de Cox evaluamos la importancia de cada una de ellas por separado (Modelo univariado) y luego tomando las más importantes y con menos del 25% de casos perdidos, realizamos un Modelo Multivariado para determinar la Razón de Riesgo o Riesgo relativo o Hazard Ratio (HR) o Exp. B entre cada variable independiente y la variable respuesta (Muerto Si o No) ajustado para el efecto de las demás variables independientes en la ecuación.

A la población de Incidentes 2004-2018 la fraccionamos en 2 subpoblaciones: Los incidentes 2004-2010 y los incidentes 2011-2018. La razón de tomar 2 fracciones de la población total ingresada a DC y no el total, se debe al intento de conocer cuáles variables independientes cambiaron sus valores en el tiempo y consecuentemente su influencia en la supervivencia de la población en DC. Es probable que algunas dejen de afectar y otras que no lo hacían, luego lo hagan. Y si se trata de actualizar, es importante conocer cuáles son las variables que afectan el resultado en los últimos años, más que en años iniciales. Un estudio de población seguida por 15 años ofrece más potencia, pero no debemos olvidar que los valores de los parámetros son los que presentan los pacientes al ingreso y algunos de esos parámetros presentan riesgo relativo solo por meses y no por muchos años.

Características de las subpoblaciones:

Períodos	2004-2010	2011-2018
Pacientes Totales	39833	55088
Casos con valores perdidos	18028	27989
Pacientes evaluados	21805	27099
Muertos	13179	10475
Censurados	8626	16624
Tiempo medio de seguimiento (meses)	36,6	22,9
Tiempo máximo de seguimiento (meses)	165	96
Fecha de corte de seguimiento	31/12/2017	31/12/2018

Cuando se realiza un Modelo de interrelación con múltiples variables se disminuye notablemente el Número de pacientes porque el Modelo multivariado toma a los casos con respuesta, descartando los casos con valores perdidos: Por ello, de los 39.833 pacientes totales del período 2004-10, se evalúan aquí 21.805 y de los 55.088 de 2011-17, ingresan al modelo 27.099. **La gran pérdida de casos (18.028 y 27.989, respectivamente) se evitaría si al Ingresar a los pacientes en el formulario DRI del SINTRA se completaran todos los campos.**

El tiempo de seguimiento difiere significativamente entre ambas poblaciones y esto repercute en la influencia de algunas variables tiempo dependientes.

Del total de las variables independientes que disponemos, tomamos 24 (con la condición de que no entren en conflicto entre ellas y que no presenten más del 25% de casos perdidos) y las consideramos en un Modelo Multivariado. Se aplicó el Método Adelante condicional.

En las Tablas 37a y 37b se muestran los HR, IC95% y significaciones de las variables consideradas en el modelo de regresión para las subpoblaciones de 2004-2010 y 2011-2018, respectivamente. En el Gráfico 65a se muestran los HR e IC95% de ambas subpoblaciones.

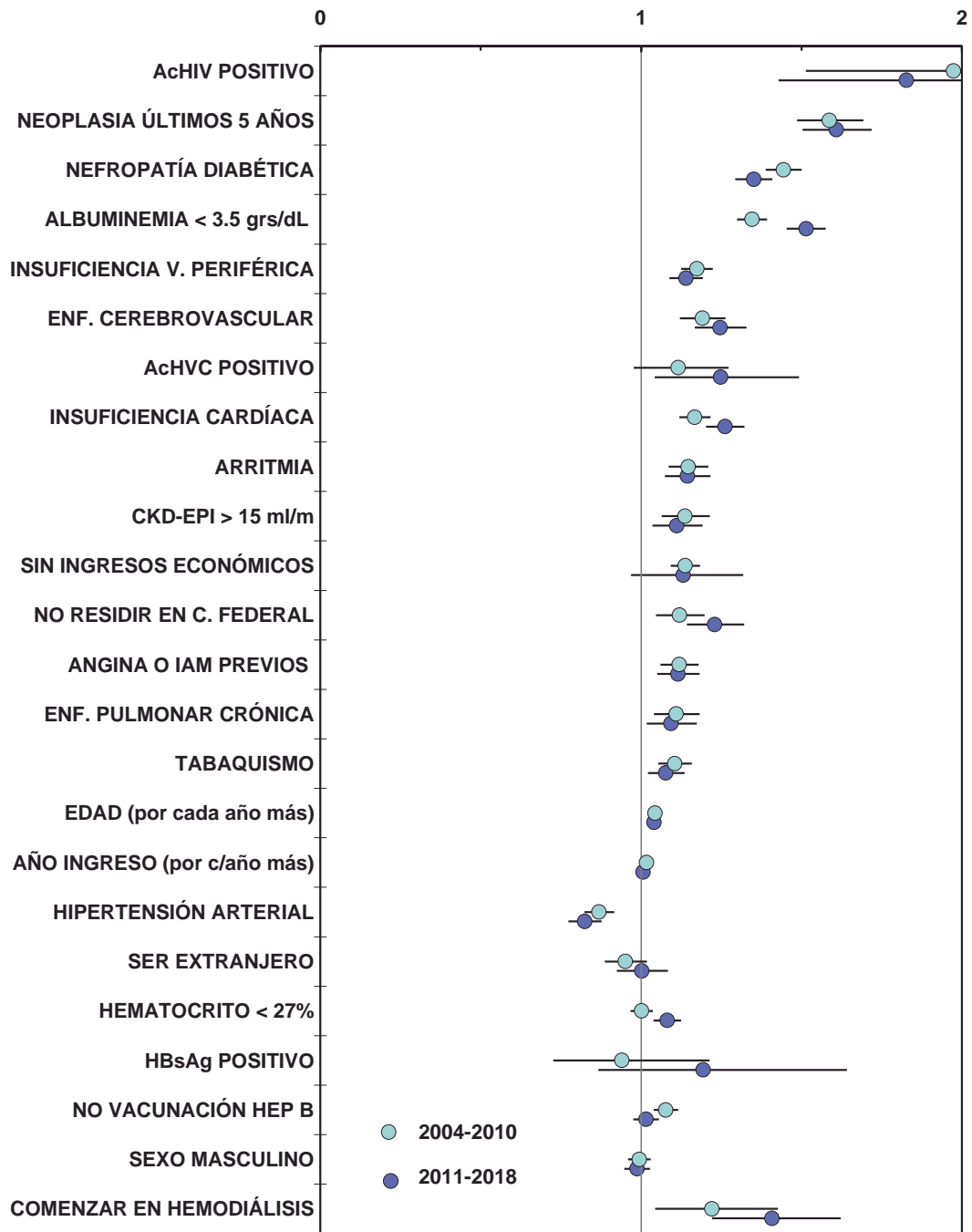
Constatamos que 19 variables se muestran como predictoras significativas en 2004-10 y 18 variables en 2011-18.

La única variable predictora favorable significativa en ambos grupos, resultó ser la Presencia de Hipertensión Arterial al inicio. La hipertensión arterial en el univariado demostró ser un factor significativamente perjudicial para la sobrevida (2004-10, HR: 1.38, IC95%: 1.32-1.43, p=0.000; 2011-18, HR: 1.43, IC95%: 1.37-1.50, p=0.000); pero ajustada por las demás, esta variable pasa a ser un factor protector. Si bien la Hipertensión es una conocida causa de mayor mortalidad, una hipótesis de este resultado paradójico es que la presión arterial es una variable no lineal como predictora de mortalidad en DC; es variable en U o J⁽¹⁾. Aquí analizamos la Información al inicio de terapia, luego el nefrólogo en la gran mayoría de los casos controla la Hipertensión en DC con medidas relacionadas con el control del volumen-sodio corporal y con medicación, tornándose normotenso el hipertenso original, perdiendo vigor la variable Hipertensión al inicio.

TABLA 37a. MODELO DEL RIESGO PROPORCIONAL DE COX MULTIVARIADO				
<u>AMBAS MODALIDADES. INCIDENTES 2004-2010.</u>				
RIESGO RELATIVO (HR) CON INTERVALO DE CONFIDENCIA DEL 95%				
COVARIADAS SIGNIFICATIVAS	HR	I.DE CONFIDENCIA DEL 95%		p
		L.INFERIOR	L.SUPERIOR	
PRESENCIA DE AchIV AL INGRESO	1,973	1,513	2,574	0,000
PRESENCIA DE NEOPLASIA ÚLTIMOS 5 AÑOS	1,586	1,486	1,693	0,000
PRESENCIA DE NEFROPATÍA DIABÉTICA	1,443	1,388	1,500	0,000
ALBUMINEMIA MENOR A 3.5 grs/dL AL INGRESO	1,345	1,299	1,393	0,000
COMENZAR EN HEMODIÁLISIS	1,220	1,044	1,426	0,012
ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR (pasada o presente)	1,190	1,121	1,263	0,000
PRESENCIA DE INSUFICIENCIA VASCULAR PERIFÉRICA	1,173	1,125	1,223	0,000
PRESENCIA DE INSUFICIENCIA CARDÍACA AL INGRESO	1,166	1,119	1,216	0,000
PRESENCIA DE ARRITMIA AL INGRESO	1,146	1,086	1,209	0,000
NO POSEER INGRESOS ECONÓMICOS (Paciente y familia)	1,137	1,092	1,184	0,000
FILTRADO GLOMERULAR ESTIMADO (CKD-EPI > 15 ml/m)	1,136	1,064	1,214	0,000
NO RESIDIR EN CIUDAD DE BUENOS AIRES	1,119	1,046	1,198	0,001
ANGINA PERSISTENTE O INFARTO DE MIOCARDIO PREVIOS	1,118	1,060	1,179	0,000
PRESENCIA DE ENFERMEDAD PULMONAR CRÓNICA	1,109	1,040	1,182	0,002
TABAQUISMO EN 10 AÑOS PREVIOS AL INGRESO	1,104	1,053	1,158	0,000
NO SE REALIZÓ VACUNACIÓN ANTI VIRUS B HEPATITIS	1,076	1,039	1,115	0,000
EDAD AL INGRESO (por cada año más)	1,043	1,041	1,044	0,000
AÑO DE INGRESO (por cada año más)	1,016	1,006	1,026	0,001
HIPERTENSIÓN ARTERIAL AL INGRESO A DC	0,868	0,823	0,916	0,000
COVARIADAS FUERA DE LA ECUACIÓN (NO SIGNIFICATIVAS)				
PRESENCIA DE AchVC AL INGRESO	1,115	0,977	1,272	0,113
HABER NACIDO EN EL EXTRANJERO	0,950	0,887	1,018	0,156
PRESENCIA DE HBsAg	0,939	0,726	1,213	0,676
SEXO MASCULINO	0,994	0,959	1,030	0,730
HEMATOCRITO MENOR AL 27%	1,001	0,967	1,037	0,993

TABLA 37b. MODELO DEL RIESGO PROPORCIONAL DE COX MULTIVARIADO				
<u>AMBAS MODALIDADES. INCIDENTES 2011-2018.</u>				
RIESGO RELATIVO (HR) CON INTERVALO DE CONFIDENCIA DEL 95%				
COVARIADAS SIGNIFICATIVAS	HR	I.DE CONFIDENCIA DEL 95%		p
		L.INFERIOR	L.SUPERIOR	
PRESENCIA DE AchIV AL INGRESO	1,828	1,430	2,337	0,000
PRESENCIA DE NEOPLASIA ÚLTIMOS 5 AÑOS	1,609	1,505	1,720	0,000
ALBUMINEMIA MENOR A 3.5 grs/dL AL INGRESO	1,515	1,455	1,577	0,000
COMENZAR EN HEMODIÁLISIS	1,409	1,223	1,624	0,000
PRESENCIA DE NEFROPATÍA DIABÉTICA	1,352	1,295	1,411	0,000
PRESENCIA DE INSUFICIENCIA CARDÍACA AL INGRESO	1,263	1,204	1,324	0,000
PRESENCIA DE AchVC AL INGRESO	1,249	1,044	1,494	0,015
ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR (pasada o presente)	1,247	1,169	1,330	0,000
NO RESIDIR EN CIUDAD DE BUENOS AIRES	1,230	1,144	1,323	0,000
PRESENCIA DE ARRITMIA AL INGRESO	1,145	1,076	1,218	0,000
PRESENCIA DE INSUFICIENCIA VASCULAR PERIFÉRICA	1,141	1,090	1,194	0,000
ANGINA PERSISTENTE O INFARTO DE MIOCARDIO PREVIOS	1,116	1,052	1,184	0,000
FILTRADO GLOMERULAR ESTIMADO (CKD-EPI > 15 ml/m)	1,112	1,037	1,193	0,003
PRESENCIA DE ENFERMEDAD PULMONAR CRÓNICA	1,094	1,019	1,175	0,013
HEMATOCRITO MENOR AL 27%	1,082	1,040	1,126	0,000
TABAQUISMO EN 10 AÑOS PREVIOS AL INGRESO	1,078	1,023	1,137	0,005
EDAD AL INGRESO (por cada año más)	1,041	1,039	1,043	0,000
HIPERTENSIÓN ARTERIAL AL INGRESO A DC	0,825	0,775	0,878	0,000
COVARIADAS FUERA DE LA ECUACIÓN (NO SIGNIFICATIVAS)				
NO POSEER INGRESOS ECONÓMICOS (Paciente y familia)	1,132	0,970	1,320	0,115
AÑO DE INGRESO (por cada año más)	1,007	0,997	1,018	0,173
PRESENCIA DE HBsAg	1,194	0,868	1,643	0,276
NO SE REALIZÓ VACUNACIÓN ANTI VIRUS B HEPATITIS	1,016	0,977	1,057	0,426
SEXO MASCULINO	0,988	0,949	1,029	0,561
HABER NACIDO EN EL EXTRANJERO	1,003	0,926	1,085	0,950

GRÁFICO 65a : RAZÓN DE RIESGO MULTIVARIADO DE COX. AMBAS MODALIDADES



Comenzar tratamiento sustitutivo en modalidad Hemodiálisis como técnica de primera elección (vs. Diálisis Peritoneal) se mostró como predictora significativa de mayor riesgo en ambas subpoblaciones, aunque es más significativa en 2011-18. Esto confirma lo visto en el Capítulo Mortalidad, donde habíamos constatado que desde el año 2011 hasta el año 2018, la DP muestra significativa menor mortalidad ajustada (por edad, género y Diabetes) que la HD. Otros trabajos confirman que la DP muestra mejor supervivencia ajustada a corto y mediano plazo ⁽²⁾. No obstante, se debe aclarar que en nuestro Registro se evalúa técnica de inicio; se analiza solo la modalidad de comienzo, desconociéndose cambio de modalidad.

Residir en Capital Federal o Ciudad Autónoma de Buenos Aires es una variable de buen pronóstico (presentada aquí como de mal pronóstico NO residir en Capital Federal) en ambas subpoblaciones, aunque el mayor HR se presenta en 2011-18. Todo ello en coincidencia con otros resultados vistos en este Registro y anteriores: Mayor edad al ingreso a DC, una de las Tasas de Trasplante más altas del país, Mortalidad general menor que la media nacional en muchos años. Sobreviven significativamente más que la población residente en el resto del país. La razón podría estar fundamentada en las mejores condiciones socio-económicas y sanitarias de los habitantes de Capital Federal.

La edad al Ingreso (4.1% de mayor riesgo de muerte por cada año de aumento en la edad ingreso), la presencia de Insuficiencia Cardíaca, Enfermedad Cerebrovascular presente o pasada, Insuficiencia vascular periférica (con o sin amputación), la presencia de Arritmia cardíaca, Angina persistente o Infartos de Miocardio previos, Presencia de Enfermedad Pulmonar Crónica, la presencia de Neoplasia en últimos 5 años o como causa de IRD (Mieloma), presentar una Albuminemia inicial menor a 3.5 gr./dL y ser portador del virus del SIDA son factores significativamente predictores de mayor riesgo. También lo es, y en forma muy significativa, la Nefropatía Diabética como causa de IRD.

Todas estas condiciones preexistentes presentaron HR significativos en una u otra subpoblación

La presencia del virus C de la Hepatitis mostró HR casi significativo en 2004-10 y muy significativo en 2011-18; alrededor del 1% de los incidentes presentan positiva esta serología. El Consumo de Tabaco en los 10 años previos al Ingreso a DC resultó significativo en ambas subpoblaciones.

Las variables sociales y de cuidados previos como No tener ingresos económicos y la falta de vacunación anti virus B de la Hepatitis son también significativas de mal pronóstico en 2004-10; pero dejan de serlo en la subpoblación posterior.

En el primer caso, se explica porque bajó sensiblemente la proporción de Incidentes “Sin ingresos económicos” entre una y otra subpoblación (30.9% vs. 1.4%); los HR son parecidos (1.14 y 1.13) pero el IC95% de 2011-18 es muy amplio y toca el 1. Dicho de otro modo, no es que la falta de ingresos no influya, es que ingresaron a DC muy pocos pacientes “Sin Ingreso” en el último período. El asistencialismo a las clases marginadas, llevó a que algún ingreso económico recibiera la mayoría de los pobres e indigentes y por ende, entren en la Categoría “Con Ingresos”.

En el segundo caso, en el univariado, el HR por no recibir vacunación AntiB resulta en 1.066 y es muy significativo ($p=0.000$), luego en el multivariado el efecto desaparece al ajustarse con otras variables.

El tener positiva la reacción para el Virus B de la Hepatitis no influye negativamente en el resultado final tanto en 2004-10, como en 2011-18.

El ingresar a DC con filtrado glomerular estimado igual o mayor a 15 ml/m/1.73 m^2 por la ecuación CKD-EPI ⁽³⁾ parecería ser un signo de mal pronóstico vital; el riesgo de morir aumenta el 13% en 2004-10 y 11% en 2011-18, con significación. En los últimos años muchos estudios han puesto en tela de juicio el inicio en DC con filtrados iguales o superiores a 15 ml/m/1.73 m^2 , refiriendo que podría no resultar beneficioso hacerlo ⁽⁴⁻⁷⁾. Aquí se demuestra lo mismo. No obstante, sostenemos que la población que ingresa a DC con filtrados altos presenta una significativa mayor comorbilidad y a pesar de ajustarse por esas comorbilidades igual se mantiene un significativo mayor riesgo relativo de muerte. En esta población debería considerarse el ingreso a HD con acceso definitivo ⁽⁸⁾.

Por cada año de ingreso a partir de 2004 hasta el 2010, el riesgo relativo es 1.6% y significativo ($p=0.000$); menor y no significativo es el riesgo en los Incidentes a partir de 2011 hasta 2018: 0.7%. Esto significa, que si un paciente ingresa un año después que otro, el riesgo del primero aumenta x% y continúa creciendo a medida que los años calendarios avanzan. En realidad solo ocurrió entre 2004 y 2010 al mostrarse significativo. No ocurrió entre 2011 y 2018 al mostrarse no significativo. Es alentador este cambio, hasta 2010 los pacientes solo por entrar a DC un año después tenían más riesgo de muerte. A partir de 2011 y hasta 2018 el mayor riesgo desaparece.

Ingresar a DC con Hematocrito menor a 27% no tiene significancia para la subpoblación 2004-10; pero se convierte en un factor de mal pronóstico en la sobrevida de la población 2011-18 (HR: 1.08; $p=0.000$).

Haber nacido en el extranjero no resulta ser un factor influyente tanto como para una u otra subpoblación.

Se evidencia que pertenecer al género masculino no implica mayor riesgo de muerte en ambos grupos evaluados. En el Capítulo Mortalidad, comprobamos que los varones ajustando solo por edad y Nefropatía Diabética presentan mayor mortalidad que las mujeres en DC en Argentina hasta el año 2013, pero sin diferencias entre 2014 y 2018. Constatamos aquí, al ajustarse por otras 23 variables, que pierde importancia el género, tanto en 2004-10 como en 2011-18.

Modelo del riesgo proporcional de Cox en Hemodiálisis

Evaluamos a los que comienzan tratamiento sustitutivo en Hemodiálisis Crónica en ambas subpoblaciones: 2004-10 y 2011-18. Las características básicas son:

Períodos	2004-2010	2011-2018
Pacientes Totales	38732	52663
Casos con valores perdidos	17348	26530
Pacientes evaluados	21384	26133
Muertos	13001	10261
Censurados	8383	15872
Tiempo medio de seguimiento (meses)	36,5	22,8
Tiempo máximo de seguimiento (meses)	165	96
Fecha de corte de seguimiento	31/12/2017	31/12/2018

Tomando el anterior modelo, se incluye Catéter Transitorio no tunelizado como Primer acceso vascular (Catéter transitorio) y por tratarse de pacientes en HD, se excluye Comenzar en HD. Se incluye otra covariada: Comenzar en Hemodiafiltración en Línea (HDF OL), siendo la opuesta Hemodiálisis Convencional. Solamente se considera a esta covariada para el período 2011-18, ya que HDF OL es una modalidad de HD que no se practicaba en el período anterior.

En las Tablas 38a y 38b se muestran los HR, IC95% y significaciones de las variables consideradas en el modelo de regresión para las subpoblaciones de 2004-2010 y 2011-2018, respectivamente. En el Gráfico 65b se muestran los HR e IC95% de ambas subpoblaciones. Constatamos que 19 variables se muestran como predictoras significativas en 2004-10 y 20 variables en 2011-18.

No cambian mayormente las variables predictoras de favorable o desfavorable pronóstico con respecto a las encontradas en el Multivariado de ambas modalidades y ambos períodos.

Aparece con gran fuerza “Comienza HD con Catéter transitorio” (catéter no tunelizado). El riesgo de muerte aumenta el 50 % en la subpoblación 2011-18 y 40% en la subpoblación 2004-10; ese mayor riesgo en 2011-18, obedece al menor tiempo de seguimiento y como dijimos antes, la influencia de una variable al inicio va disminuyendo en el tiempo.

A medida que nos vamos desplazando hacia adelante en el tiempo, el primer acceso deja de tener la gran importancia de los 4 primeros meses y el efecto sobre el riesgo de muerte va disminuyendo, no obstante mantiene una significancia estadística muy elevada ($p = 0.000$). Se revela, nuevamente, la importancia de la evaluación a tiempo de los pacientes en estadios finales de IRD y quizás el más importante de todos: Construir temprano un acceso vascular definitivo ⁽⁷⁾.

Otra variable que representa Contacto Tardío o Ingreso No programado es la No vacunación Anti B que no era significativa en el período 2004-2010 y si lo es en el último.

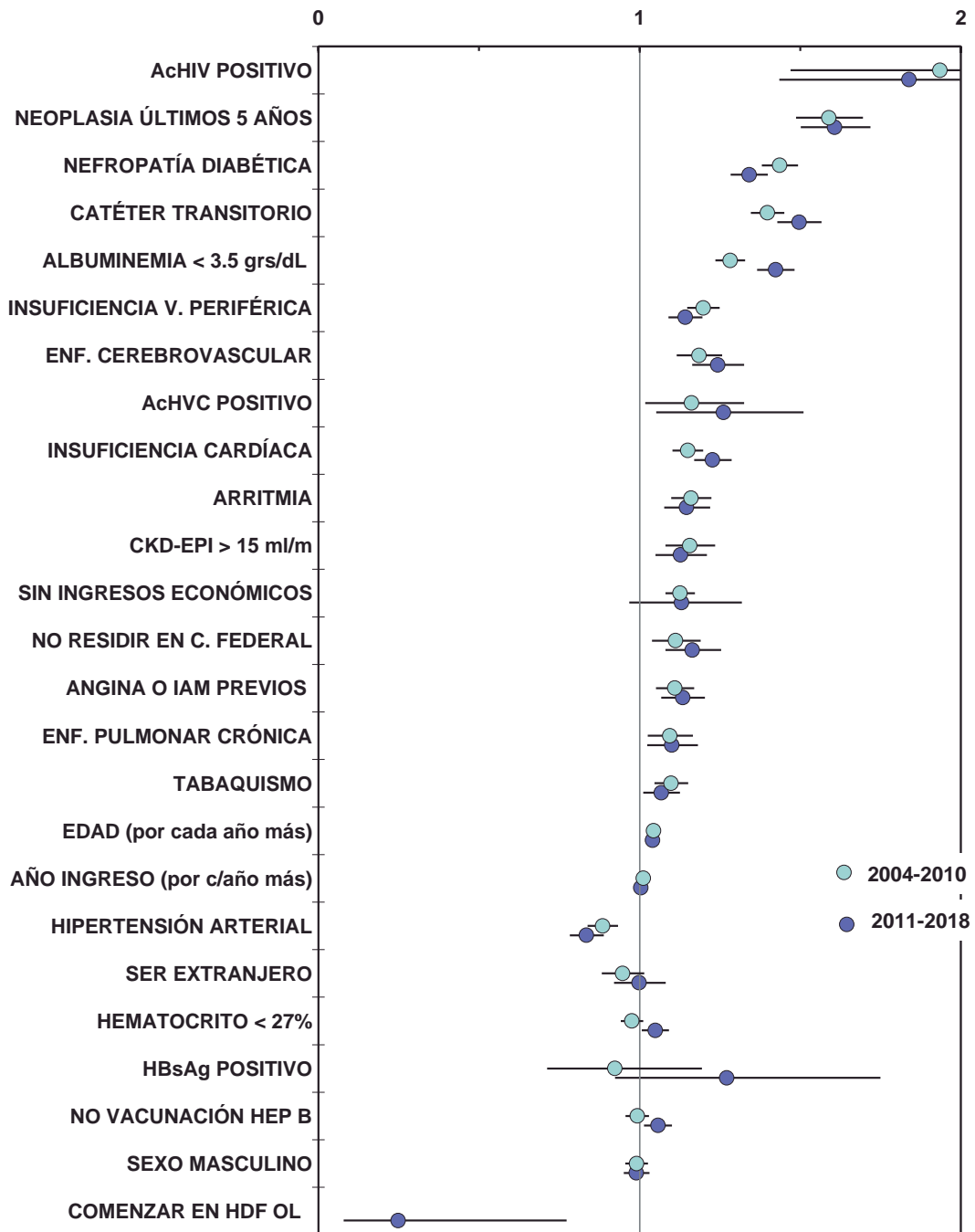
Comenzar en Hemodiafiltración en Línea (HDF OL), resulta con un riesgo 75% menor al de comenzar en HD convencional. Son pocos los pacientes que iniciaron en esta modalidad en el período 2011-18: Solamente 109. No obstante, la muy baja mortalidad de esta pequeña población lleva a una significativa diferencia como la que se evidencia en este Modelo.

El resto de las variables tienen comportamientos parecidos a lo vistos en Ambas Modalidades en las 2 subpoblaciones.

TABLA 38a. MODELO DEL RIESGO PROPORCIONAL DE COX MULTIVARIADO				
<u>HEMODIÁLISIS. INCIDENTES 2004-2010.</u>				
RIESGO RELATIVO (HR) CON INTERVALO DE CONFIDENCIA DEL 95%				
COVARIADAS SIGNIFICATIVAS	HR	I.DE CONFIDENCIA DEL 95%		p
		L.INFERIOR	L.SUPERIOR	
PRESENCIA DE AchIV AL INGRESO	1,934	1,470	2,543	0,000
PRESENCIA DE NEOPLASIA ÚLTIMOS 5 AÑOS	1,588	1,487	1,695	0,000
PRESENCIA DE NEFROPATÍA DIABÉTICA	1,435	1,380	1,493	0,000
COMENZAR HD CON CATÉTER TRANSITORIO	1,397	1,346	1,450	0,000
ALBUMINEMIA MENOR A 3.5 grs/dL AL INGRESO	1,281	1,236	1,328	0,000
PRESENCIA DE INSUFICIENCIA VASCULAR PERIFÉRICA	1,197	1,148	1,249	0,000
ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR (pasada o presente)	1,184	1,115	1,257	0,000
PRESENCIA DE AchVC AL INGRESO	1,161	1,017	1,325	0,027
PRESENCIA DE ARRITMIA AL INGRESO	1,159	1,098	1,223	0,000
FILTRADO GLOMERULAR ESTIMADO (CKD-EPI > 15 ml/m)	1,155	1,080	1,235	0,000
PRESENCIA DE INSUFICIENCIA CARDÍACA AL INGRESO	1,149	1,102	1,198	0,000
NO POSEER INGRESOS ECONÓMICOS (Paciente y familia)	1,125	1,080	1,172	0,000
NO RESIDIR EN CIUDAD DE BUENOS AIRES	1,111	1,038	1,190	0,002
ANGINA PERSISTENTE O INFARTO DE MIOCARDIO PREVIOS	1,109	1,051	1,170	0,000
TABAQUISMO EN 10 AÑOS PREVIOS AL INGRESO	1,097	1,046	1,151	0,000
PRESENCIA DE ENFERMEDAD PULMONAR CRÓNICA	1,093	1,025	1,166	0,007
EDAD AL INGRESO (por cada año más)	1,043	1,041	1,044	0,000
AÑO DE INGRESO (por cada año más)	1,011	1,001	1,021	0,026
HIPERTENSIÓN ARTERIAL AL INGRESO A DC	0,884	0,838	0,933	0,000
COVARIADAS FUERA DE LA ECUACIÓN (NO SIGNIFICATIVAS)				
HABER NACIDO EN EL EXTRANJERO	0,946	0,882	1,014	0,112
HEMATOCRITO MENOR AL 27%	0,975	0,941	1,011	0,158
PRESENCIA DE HBsAg	0,922	0,712	1,194	0,547
SEXO MASCULINO	0,990	0,955	1,026	0,587
NO SE REALIZÓ VACUNACIÓN ANTI VIRUS B HEPATITIS	0,992	0,956	1,029	0,642

TABLA 38b. MODELO DEL RIESGO PROPORCIONAL DE COX MULTIVARIADO				
<u>HEMODIÁLISIS. INCIDENTES 2011-2018.</u>				
RIESGO RELATIVO (HR) CON INTERVALO DE CONFIDENCIA DEL 95%				
COVARIADAS SIGNIFICATIVAS	HR	I.DE CONFIDENCIA DEL 95%		p
		L.INFERIOR	L.SUPERIOR	
PRESENCIA DE AchIV AL INGRESO	1,839	1,436	2,356	0,000
PRESENCIA DE NEOPLASIA ÚLTIMOS 5 AÑOS	1,608	1,503	1,720	0,000
COMENZAR HD CON CATÉTER TRANSITORIO	1,497	1,430	1,568	0,000
ALBUMINEMIA MENOR A 3.5 grs/dL AL INGRESO	1,424	1,367	1,484	0,000
PRESENCIA DE NEFROPATÍA DIABÉTICA	1,342	1,285	1,401	0,000
PRESENCIA DE AchVC AL INGRESO	1,262	1,053	1,512	0,012
ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR (pasada o presente)	1,244	1,165	1,327	0,000
PRESENCIA DE INSUFICIENCIA CARDÍACA AL INGRESO	1,228	1,171	1,288	0,000
NO RESIDIR EN CIUDAD DE BUENOS AIRES	1,165	1,082	1,255	0,000
PRESENCIA DE ARRITMIA AL INGRESO	1,147	1,078	1,221	0,000
PRESENCIA DE INSUFICIENCIA VASCULAR PERIFÉRICA	1,143	1,091	1,197	0,000
ANGINA PERSISTENTE O INFARTO DE MIOCARDIO PREVIOS	1,135	1,069	1,205	0,000
FILTRADO GLOMERULAR ESTIMADO (CKD-EPI > 15 ml/m)	1,128	1,051	1,211	0,001
PRESENCIA DE ENFERMEDAD PULMONAR CRÓNICA	1,101	1,025	1,183	0,009
TABAQUISMO EN 10 AÑOS PREVIOS AL INGRESO	1,068	1,013	1,127	0,016
NO SE REALIZÓ VACUNACIÓN ANTI VIRUS B HEPATITIS	1,058	1,015	1,102	0,007
HEMATOCRITO MENOR AL 27%	1,050	1,008	1,093	0,018
EDAD AL INGRESO (por cada año más)	1,041	1,039	1,043	0,000
HIPERTENSIÓN ARTERIAL AL INGRESO A DC	0,835	0,784	0,890	0,000
COMENZAR EN HDF OL (vs. HD CONVENCIONAL)	0,249	0,080	0,774	0,016
COVARIADAS FUERA DE LA ECUACIÓN (NO SIGNIFICATIVAS)				
NO POSEER INGRESOS ECONÓMICOS (Paciente y familia)	1,131	0,969	1,320	0,135
PRESENCIA DE HBsAg	1,272	0,925	1,751	0,145
AÑO DE INGRESO (por cada año más)	1,005	0,994	1,015	0,457
SEXO MASCULINO	0,991	0,952	1,032	0,672
HABER NACIDO EN EL EXTRANJERO	0,999	0,922	1,083	0,955

GRÁFICO 65b : RAZÓN DE RIESGO MULTIVARIADO DE COX. HEMODIÁLISIS CRÓNICA



Modelo del riesgo proporcional de Cox en Diálisis Peritoneal

Evaluamos a los que comienzan tratamiento sustitutivo en Diálisis Peritoneal Crónica en la población 2004-2018 de Argentina. Se desestimó la división en 2 subpoblaciones (2004-10 y 2011-18), porque se trata en DP un número significativamente menor de personas que los que lo hacen en HD. Además con 52% de casos perdidos el número estudiado se reduce aún más, como lo muestra la siguiente tabla:

Período	2004-2018
Pacientes Totales	3525
Casos con valores perdidos	1838
Pacientes evaluados	1687
Muertos	401
Censurados	1286
Tiempo medio de seguimiento (meses)	30,5
Tiempo máximo de seguimiento (meses)	177
Fecha de corte de seguimiento	31/12/2018

Dividir esta población en 2, disminuiría aún más el número en cada subpoblación, trayendo como consecuencia la desaparición de efecto positivo o negativo de algunas variables influyentes fundamentales que no debemos soslayar. Por ello estudiamos el total de la población incidente en DP desde 2004.

Del total de las variables independientes que disponemos, tomamos 24 (con la condición de que no entren en conflicto entre ellas y que no presenten más del 25% de casos perdidos) y las consideramos en un Modelo Multivariado. Se aplicó el Método Adelante condicional.

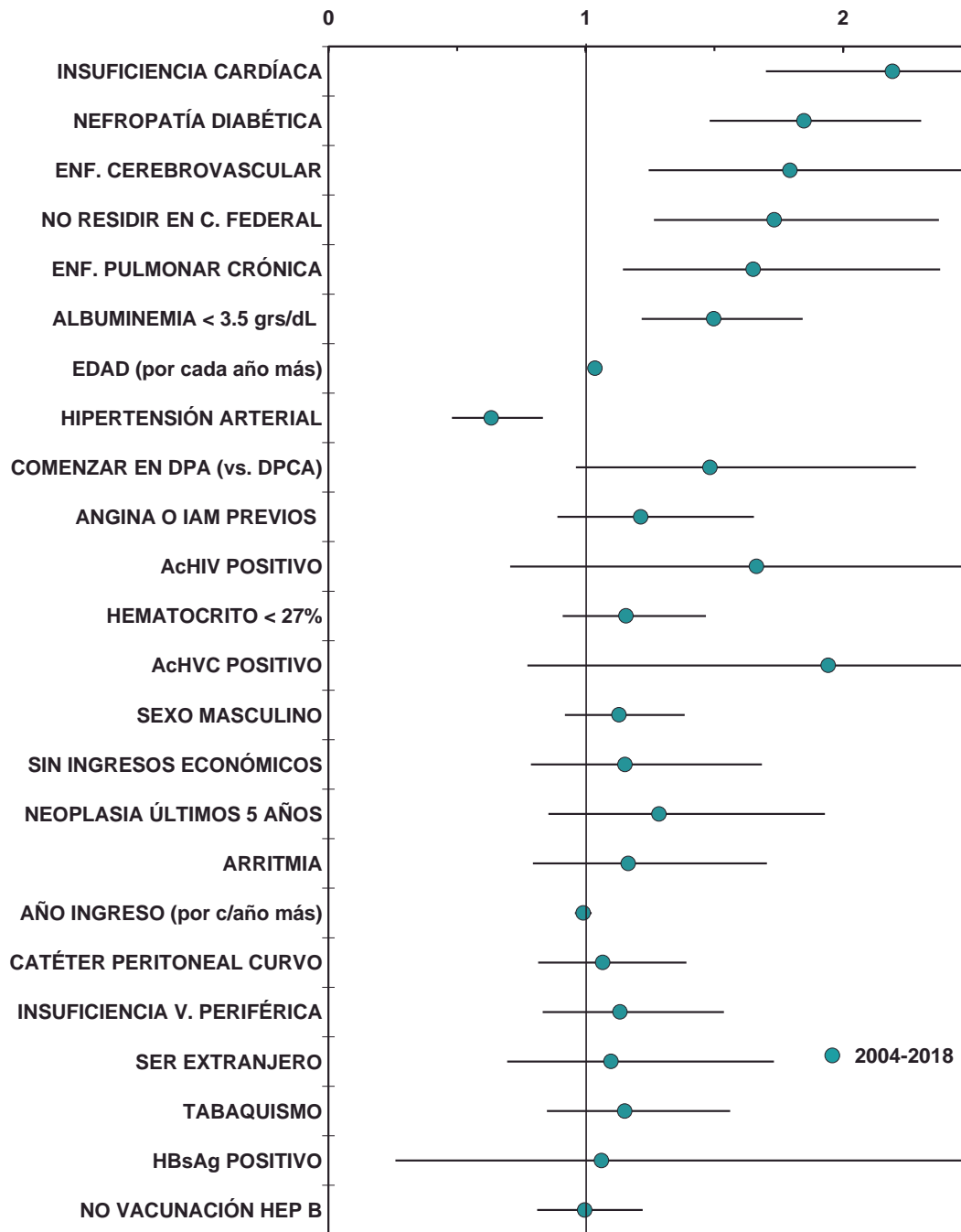
En la Tabla 38c se muestran los HR, IC95% y significaciones de las variables consideradas en el modelo de regresión para la población incidente en DP de 2004-2018. En el Gráfico 65c se detallan los HR e IC95%.

TABLA 38c. MODELO DEL RIESGO PROPORCIONAL DE COX MULTIVARIADO DIÁLISIS PERITONEAL. INCIDENTES 2004-2018. RIESGO RELATIVO (HR) CON INTERVALO DE CONFIDENCIA DEL 95%				
COVARIADAS SIGNIFICATIVAS	HR	I.DE CONFIDENCIA DEL 95%		p
		L.INFERIOR	L.SUPERIOR	
PRESENCIA DE INSUFICIENCIA CARDÍACA AL INGRESO	2,191	1,700	2,823	0,000
PRESENCIA DE NEFROPATÍA DIABÉTICA	1,847	1,482	2,303	0,000
ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR (pasada o presente)	1,793	1,245	2,583	0,002
NO RESIDIR EN CIUDAD DE BUENOS AIRES	1,732	1,265	2,372	0,001
PRESENCIA DE ENFERMEDAD PULMONAR CRÓNICA	1,650	1,144	2,377	0,007
ALBUMINEMIA MENOR A 3.5 grs/dL AL INGRESO	1,497	1,217	1,843	0,000
EDAD AL INGRESO (por cada año más)	1,035	1,028	1,041	0,000
HIPERTENSIÓN ARTERIAL AL INGRESO A DC	0,632	0,480	0,834	0,001
COVARIADAS FUERA DE LA ECUACIÓN (NO SIGNIFICATIVAS)				
COMENZAR EN DPA (vs. DPCA)	1,482	0,962	2,283	0,070
ANGINA PERSISTENTE O INFARTO DE MIOCARDIO PREVIOS	1,213	0,890	1,654	0,127
PRESENCIA DE AChIV AL INGRESO	1,663	0,706	3,918	0,156
HEMATOCRITO MENOR AL 27%	1,156	0,910	1,467	0,158
PRESENCIA DE AChVC AL INGRESO	1,942	0,773	4,881	0,264
SEXO MASCULINO	1,128	0,919	1,384	0,340
NO POSEER INGRESOS ECONÓMICOS (Paciente y familia)	1,152	0,787	1,685	0,347
PRESENCIA DE NEOPLASIA ÚLTIMOS 5 AÑOS	1,284	0,855	1,929	0,369
PRESENCIA DE ARRITMIA AL INGRESO	1,164	0,795	1,704	0,385
AÑO DE INGRESO (por cada año más)	0,990	0,958	1,023	0,450
COMENZAR DP CON CATÉTER CURVO (vs. RECTO)	1,065	0,815	1,391	0,493
PRESENCIA DE INSUFICIENCIA VASCULAR PERIFÉRICA	1,132	0,833	1,537	0,518
HABER NACIDO EN EL EXTRANJERO	1,097	0,695	1,731	0,681
TABAQUISMO EN 10 AÑOS PREVIOS AL INGRESO	1,151	0,849	1,561	0,722
PRESENCIA DE HBsAg	1,060	0,260	4,323	0,891
NO SE REALIZÓ VACUNACIÓN ANTI VIRUS B HEPATTIS	0,995	0,811	1,221	0,917

Constatamos que 8 variables se muestran como predictoras significativas, mientras que las restantes 15 variables, no obstante presentar HR superior a 1 en su mayoría, no adquieren significación.

La edad al Ingreso (3.5% de mayor riesgo de muerte por cada año de aumento en la edad ingreso), la presencia de Insuficiencia Cardíaca, Enfermedad Cerebrovascular presente o pasada, Presencia de Enfermedad Pulmonar Crónica, presentar una Albuminemia inicial menor a 3.5 gr./dL son factores significativamente predictores de mayor riesgo. También lo es la Nefropatía Diabética como causa de IRD.

GRÁFICO 65c : RAZÓN DE RIESGO MULTIVARIADO DE COX. DIÁLISIS PERITONEAL



Residir en Capital Federal o Ciudad Autónoma de Buenos Aires es una variable de buen pronóstico (presentada aquí como de mal pronóstico NO residir en Capital Federal) para los pacientes en DP. Como se comentó en apartado anterior, todo ello en coincidencia con otros resultados vistos en este Registro y anteriores: Mayor edad al ingreso a DC, una de las Tasas de Trasplante más altas del país, Mortalidad general menor que la media nacional en muchos años. Sobreviven significativamente más que la población residente en el resto del país. La razón podría estar fundamentada en las mejores condiciones socio-económicas y sanitarias de los habitantes de Capital Federal.

La otra variable predictora favorable significativa en DP, resultó ser la Presencia de Hipertensión Arterial al inicio. La hipertensión arterial en el univariado demostró ser un factor significativamente perjudicial para la supervivencia en DP (HR: 1.91, IC95%: 1.60-2.28; p=0.000), pero ajustada por las demás, esta variable pasa a ser un factor protector (ver Comentarios en Ambas Modalidades).

Comenzar en Diálisis Peritoneal automatizada (DPA) presenta un riesgo 48% mayor que comenzar en Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (DPCA), aunque no resulta significativo (p=0.07; casi significativo).

En el univariado DPA tiene 4.2 % de menor riesgo sin significación (HR: 0.96, IC95%: 0.69-1.33; p=0.800); pero al ajustarse por las demás variables su riesgo aumenta con respecto al de DPCA.

Se debe aclarar que en nuestro Registro, con los datos disponibles, se evalúa técnica de inicio; se analiza solo el tipo de DP de comienzo, desconociéndose cambio de técnica o modalidad.

Según los datos disponibles, parece que la selección de la modalidad no es un determinante importante del riesgo de muerte. La mayoría de los estudios observacionales grandes no han informado diferencias en la mortalidad entre los individuos tratados con DPCA y DPA⁽⁹⁾.

Referencias

1. Mazzuchi N; Carbonell E; Fernández-Cean J: Importance of blood pressure control in hemodialysis patient survival. *Kidney Int.* 58(5):2147-54. 2000
2. Rufino JM, García C, Vega N, Macía M, Hernández D, Rodríguez A, Maceira B, Lorenzo V. Diálisis peritoneal actual comparada con hemodiálisis: Análisis de supervivencia a medio plazo en pacientes incidentes en diálisis en la Comunidad Canaria en los últimos años. *Nefrología* 2011;31(2):174-84
3. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-12.
4. Cooper BA, Branley PB, Bulfone L, et al; IDEAL Study. A randomized controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med.* 2010; 363(7):606-619.
5. VanLare JM, Conway PH, Sox HC. Five next steps for a new national program for comparative-effectiveness research. *N Engl J Med.* 2010; 362(11):970-973.
6. Rosansky SJ, Clark WF, Eggers P, Glassock RJ. Initiation of dialysis at higher GFRs: is the apparent rising tide of early dialysis harmful or helpful? *Kidney Int.* 2009; 76(3):257-261.
7. Traynor JP, Simpson K, Geddes CC, Deighan CJ, Fox JG. Early initiation of dialysis fails to prolong survival in patients with end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13(8):2125-2132.
8. Marinovich S, Pérez Loredó J, Lavorato C, Rosa Díez G, Bisigniano L, Fernández V, Hansen Krogh D. Initial glomerular filtration rate and survival in hemodialysis. The role of permanent vascular access. *Nefrología.* 2014 34(1): 76-87.
9. Bieber SD, Burkart J, Golper TA, Teitelbaum I, Mehrotra R. Comparative Outcomes Between Continuous Ambulatory and Automated Peritoneal Dialysis: A Narrative Review. *Am J Kidney Dis.* 2014 Jun; 63(6): 1027–1037.