

FACTORES DEPENDIENTES DEL TIEMPO ASOCIADOS AL RIESGO DE PERITONITIS

Miguel Pérez Fontán¹, Beatriz López Calviño², Ana Rodríguez-Carmona¹, Sonia Pértega Díaz², Teresa Seone Pillado², Salvador Pita Fernández²

¹ Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña

² Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

RESUMEN

Se realiza un estudio de seguimiento prospectivo de los pacientes con insuficiencia renal que inician diálisis peritoneal durante el periodo 1990-2012 que tiene como objetivo, estudiar si el número de infecciones de catéter incrementa el riesgo de tener peritonitis durante el periodo de seguimiento (tiempo libre de peritonitis). Tras ajustar por un modelo de Cox, se observa que el número de infecciones de catéter se asocia con tener peritonitis. Al ser una variable que varía con el tiempo, es decir, a mayor tiempo de seguimiento más posibilidad de tener otra infección de catéter, se utiliza la metodología de los modelos de regresión de Cox con covariables dependientes del tiempo que permiten ajustar por factores que toman diferentes valores en distintos periodos temporales.

Palabras e frases clave: peritoneal dialysis, catheter infections, time dependent cox regression model

1. INTRODUCCIÓN

La peritonitis es la una de las infecciones más comunes que se observa en la diálisis peritoneal (DP). Tradicionalmente, se ha pensado que la infección de catéter predispone a los pacientes para tener peritonitis ya que se incrementa el riesgo a través de la transmigración de organismos desde la salida a lo largo del túnel del catéter de la diálisis peritoneal en la cavidad peritoneal (Piraino B. (1997) y Nessim SJ (2011)). Es por ello que en nuestro estudio se pretende determinar la relación entre la infección de catéter y la peritonitis.

2. OBJETIVOS

Determinar factores pronóstico dependientes o no del tiempo asociados al riesgo de tener peritonitis

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Ámbito: Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

Periodo: Reclutamiento(Enero 1990 – Septiembre 2012). Seguimiento hasta Enero 2013

Tipo de estudio: Estudio de seguimiento prospectivo

Criterios de inclusión/exclusión: Pacientes con insuficiencia renal en diálisis peritoneal (DP)

Justificación tamaño muestral: n=665 pacientes que permiten estudiar sus características con $\pm 3,8$ precisión y 95% seguridad. Esta muestra permite determinar hazard ratios (HR) $\geq 1,25$ con un 55% de expuestos al evento de estudio, 80% poder estadístico y 95% seguridad.

Mediciones: Edad, sexo, tiempo libre de peritonitis, número de infecciones de catéter, valores basales de kr medio (estimador del filtrado glomerular en pacientes con insuficiencia renal severa o ya en diálisis, definido como la media aritmética de los aclaramientos de urea y creatinina), proteína C reactiva, albúmina.

Análisis estadístico: Regresión de Cox y Regresión de Cox con covariables dependientes del tiempo

Se utiliza el modelo de Cox (Cox and Oakes (1984) y Härdle et al. (2004)) porque permite estimar la función de supervivencia ajustando por covariables a partir de los datos observados. Genera un modelo predictivo para datos de tiempo de espera hasta el evento de tener peritonitis. El modelo genera una función de supervivencia que pronostica la probabilidad de tener peritonitis en un momento dado t para determinados valores de las variables predictoras.

Si el supuesto de impactos proporcionales no se conserva, es posible que deba utilizar el procedimiento de Cox con covariables dependientes del tiempo (Lloyd D. Fisher and D.Y. Lin (1999) y S.A. Murphy and P.K. Sen (1991)). Esto sucede en el caso en que los valores de una de las covariables, número de infecciones de catéter, varía con el tiempo.

Es por ello, que se utiliza un modelo de regresión de Cox extendido, que permite especificar la covariable dependiente del tiempo. El modelo de Cox con covariables dependientes del tiempo:

$$\left[t | Z(t) \right] = (t) \exp \left[\beta^t Z(t) \right] = (t) \exp \left[\sum_{k=1}^p \beta_k Z_k(t) \right]$$

, siendo β el vector de los coeficientes del modelo de regresión, $Z(t) = (Z_1(t), \dots, Z_p(t))^t$ las covariables dependientes del tiempo.

Generando covariables dependientes del tiempo: $X_i(t_1), X_i(t_2), \dots, X_i(t_d)$

Estas covariables dependientes del tiempo son variables indicadoras del momento de aparición de la covariable en el momento temporal.

$$X_i(t) = \begin{cases} 0 & \text{si el evento no ocurrió antes de un tiempo } t \\ 1 & \text{si el evento ocurrió antes de un tiempo } t \end{cases}$$

De modo que, las covariables dependientes del tiempo son variables indicadoras de si ocurrió o no el evento que varía con el tiempo en un periodo determinado.

En nuestro estudio, se estudia el número de infecciones de catéter (variable dependiente del tiempo), por lo que la variable generada indica si hubo al menos una infección. Para ajustar por el número de infecciones en cada momento temporal, se genera la interacción entre la covariable dependiente del tiempo y el número de infecciones, que permite estimar el efecto de tener una, dos... infecciones de catéter

4. RESULTADOS

La edad media de los pacientes fue $58,5 \pm 15,9$ años, siendo el 57,9% hombres. El tiempo medio libre de peritonitis fue $16,6 \pm 18,1$ meses y el número medio de infecciones de catéter fue $0,3 \pm 0,7$

Los pacientes con peritonitis tienen mayor edad que los que no la tuvieron ($61,1 \pm 14,3$ años vs. $55,3 \pm 17,1$ años; $p < 0,001$) y mayor número de infecciones de catéter ($0,4 \pm 0,7$ vs. $0,2 \pm 0,6$; $p < 0,001$) (Figura 1).

Se observan valores significativamente menores en los pacientes que tienen peritonitis frente a los que no en kr medio ($5,5 \pm 3,4$ vs. $6,1 \pm 3,9$; $p = 0,029$), en la proteína C reactiva ($1,5 \pm 2,6$ vs. $1,5 \pm 4,3$; $p = 0,018$) y en la albúmina ($36,9 \pm 5,5$ vs. $37,2 \pm 5,7$; $p = 0,461$).

Tras realizar una regresión de Cox para determinar qué variables se asocian a tener peritonitis, se objetiva que tener infección de catéter, durante el periodo de seguimiento (tiempo libre de peritonitis), incrementa la probabilidad de tener peritonitis, (HR=1,284;p=0,009). (Tabla 1)

El número de infecciones de catéter se correlaciona positiva y significativamente con el tiempo de seguimiento ($r=0,122$; $p=0,002$).

De modo que se realiza una regresión de Cox con variables dependientes del tiempo objetivándose que la probabilidad de sufrir peritonitis aumenta con la edad (HR=1,009;p=0,021), con valores pequeños de kr medio (HR=0,957;p=0,008) y de albúmina (HR=0,975;p=0,018); así como al tener una infección de catéter, variable dependiente del tiempo, (HR=1,028;p=0,007) incrementándose este riesgo al tener más de una infección de catéter. (Tabla 2)

Variables	B	E.T	p	HR	I.C al 95% (HR)
Edad	0,006	0,004	0,129	1,006	(0,998-1,014)
Número de infecciones de catéter	0,250	0,096	0,009	1,284	(1,064-1,549)
Año inicio diálisis peritoneal (DP) (1990-2000 vs. 2001-2012)	0,488	0,146	0,001	1,629	(1,223-2,171)
Kr medio	-0,049	0,019	0,010	0,952	(0,918-0,988)
Albúmina	-0,032	0,012	0,009	0,969	(0,946-0,992)
Proteína C reactiva	-0,013	0,022	0,547	0,987	(0,946-1,030)

Tabla 1: Regresión de Cox para predecir peritonitis

Variables	B	E.T	p	HR	I.C al 95% (HR)
Edad	0,009	0,004	0,021	1,009	(1,001-1,016)
Tener infecciones de catéter (variable dependiente del tiempo generada)	0,028	0,010	0,007	1,028	(1,008-1,049)
Interacción número de infecciones de catéter con variable dependiente del tiempo generada	-0,010	0,005	0,043	0,990	(0,981-1,000)
Año inicio diálisis peritoneal (DP) (1990-2000 vs. 2001-2012)	0,345	0,126	0,006	1,412	(1,104-1,807)
Kr medio	-0,044	0,017	0,008	0,957	(0,926-0,989)
Albúmina	-0,026	0,011	0,018	0,975	(0,954-0,996)

Tabla 2: Regresión de Cox con variables dependientes del tiempo para predecir peritonitis

5. CONCLUSIONES

El riesgo de tener peritonitis se incrementa con tener una infección de catéter, siendo mayor al tener más de una infección de catéter en el tiempo libre de peritonitis. Aumentando a mayor edad y con valores bajos de kr medio y albúmina.

REFERENCIAS

- Cox DR & Oakes D (1984) Analysis of Survival Data Chapman Hall.
- Härdle W, Müller, Sperlich S & Werwatz A. (2004). Non- and Semiparametric Models Springer Series in Statistics: Berlin
- Lloyd D. Fisher and D.Y. Lin (1999). Time-dependent covariates in the Cox proportional hazards regression model. Annual Review of Public Health. Vol.20.154-156
- Nessim SJ: Prevention of peritoneal dialysis-related infections. Semin Nephrol 31: 199-212, 2011

Piraino B: Infectious complications of peritoneal dialysis. Perit Dial Int 17 [Suppl 3]: S15-S18, 1997
S.A. Murphy and P.K. Sen (1991). Time-dependent coefficients in a Cox-type regression model.
Stochastic Process and their Applications (39), 153-180.

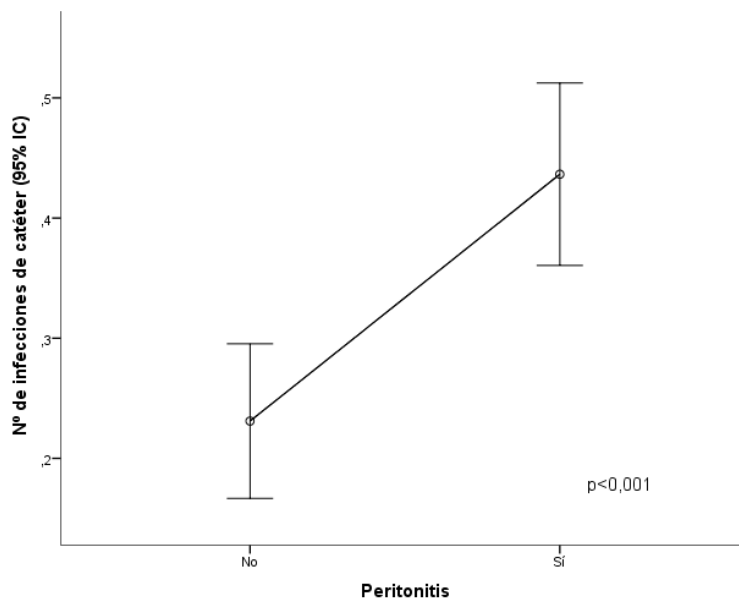


Figura 1: Número de infecciones de catéter según tener peritonitis