

REVISIÓN



Gaceta Médica de Bilbao. 2015;112(4):199-208

Enfermedad renal crónica en diálisis

Julen Ocharan-Corcuera

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Araba. Osakidetza. Vitoria-Gasteiz. Araba/Álava

Recibido el 16 de noviembre de 2015; aceptado el 25 de noviembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Enfermedad renal crónica.
Diálisis.
Hemodiálisis.
Diálisis peritoneal.
Revisión.

Resumen:

La incidencia de la enfermedad renal crónica (ERC) ha aumentado a nivel mundial y la esperanza de vida en estos pacientes renales es más larga y hay una mejor asistencia de enfermedades infecciosas y cardiovasculares en ellos. En la ERC, las opciones terapéuticas incluyen la hemodiálisis (en un centro hospitalario, ambulatorio o en su domicilio); diálisis peritoneal en la forma de diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPCA) o diálisis peritoneal cíclica continua (DPCC) o el trasplante renal. La hemodiálisis está basada en los principios de difusión de solutos a través de una membrana semipermeable. La hemodiálisis posee tres componentes esenciales: el dializador, la composición y suministro de la solución de diálisis (baño o dializado) y el monitor. Se conoce frecuentemente como acceso a la fístula, el injerto o el catéter a través del cual se obtiene sangre para hemodiálisis. Se analizan los objetivos y las complicaciones de la hemodiálisis. En la diálisis peritoneal (DP), la membrana es la cavidad peritoneal. La DP se puede realizar por la variante ambulatoria continua (DPCA), la cíclica continua (DPCC) o por una combinación de ambas. La principal complicación de la DP son la peritonitis. Otras a señalar son las infecciones no peritoneales que surgen con la presencia del catéter, incremento ponderal y otras complicaciones metabólicas.

© 2015 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Chronic kidney disease.
Dialysis.
Hemodialysis.
Peritoneal dialysis.
Review.

Chronic kidney disease on dialysis

Abstract:

The incidence of chronic kidney disease (CKD) has increased worldwide and life expectancy in these kidney patients is longer and there is better care of their infectious and cardiovascular diseases. In the ERC, treatment options include hemodialysis (in a hospital, clinic or at home); continuous peritoneal dialysis in the form of continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) or cyclic peritoneal dialysis (CCPD) or renal transplantation. Hemodialysis is based on the principles of solute diffusion through a semipermeable membrane. Hemodialysis has three essential components: the dialyzer, composition and supply of the dialysis solution (dialysate or bath) and the monitor. It is commonly known as access to the fistula, graft or catheter through which blood for he-

modialysis is obtained. Goals and medical complications of hemodialysis are analyzed. In peritoneal dialysis (PD), the membrane is the peritoneal cavity. The DP can be performed by continuous ambulatory variant (CAPD), continuous cyclic (CCPD) or a combination of both. The main complication of PD is peritonitis. Other noted peritoneal infections are not encountered with the presence of the catheter, weight gain and other metabolic complications.

© 2015 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

GILTZA-HITZAK

Giltzurrune-ko
gaixotasun kronikoa.
Dialisia.
Hemodialisia.
Peritoneo-dialisia.
Azterketa.

Giltzurrune-ko gaixotasun kronikoa dialisi tratamenduan

Laburpena:

Giltzurrune-ko gaixotasun kronikoa (GGK) pairatzen dutenen kopurua mundu mailan handitu da baina era berean, pazienteen horien bizi-itxaropena handiagoa da eta izaten dituzten infekzio-gaixotasunak eta gaixotasun kardiobaskularrak hobeto artatzen dira. GGKri dagokionez, aukera terapeutikoen artean honako hauek aurki ditzakegu: hemodialisia (ospitalean, anbulatorioan edo etxean bertan); etengabeko peritoneo-dialisi anbulatorioa (DPCA), etengabeko peritoneo-dialisi klinikoa (DPCC) edo giltzurrune-ko transplantea. Hemodialisia mintz erdiiragazkor baten bidez solutuak barreiatzean oinarrituta dago. Hemodialisiak hiru funtsezko osagai ditu: dializatzailea, konposizioa eta dialisi-soluzioa ematea (bainua edo dializatu) eta monitorea. Askotan fistularako sarbide, mentu edo kateter gisa ezagutzen da. Azken hau hemodialisirako odola ateratzeko erabiltzen da. Hemodialisiaren helburuak eta arazoak ikertzen dira. Peritoneo-dialisian (PD) peritoneo barrunbea da mintza. PDa honako aldaera hauen bidez egin daiteke: etengabeko anbulatorioa (DPCA), etengabeko ziklikoa (DPCC) edo bien arteko konbinazioa. PDaren arazo nagusia peritonitis da. Aipatzekoak dira baita ere gehitze ponderala, kateterraren ondorioz sortzen diren infekzioak eta beste arazo metabolikoak.

© 2015 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

Perspectiva

La incidencia de la enfermedad renal crónica (ERC) ha aumentado a nivel mundial y la esperanza de vida en estos pacientes renales es más larga y hay una mejor asistencia de enfermedades infecciosas y cardiovasculares en ellos. El tratamiento de la fase terminal de la nefropatía varía notablemente con el país y, dentro del mismo, con la región y en él influyen factores económicos importantes y de otra índole. En términos generales, en los países más pobres se realiza con mayor frecuencia diálisis peritoneal, porque cuesta menos y por el mayor costo de establecer unidades de hemodiálisis intrahospitalarias. Al disponer más ampliamente de la diálisis ha sido factible prolongar la vida de miles de pacientes de enfermedad renal crónica avanzada (ERCA). Tan sólo en España, existen unos 45.000 enfermos de ERCA y de éstos unos 22.000 requiere diálisis. La incidencia de ERCA en Estados Unidos es de 350 casos por millón de personas al año. La frecuencia es desproporcionadamente mayor entre los estadounidenses de raza negra (en promedio, 1.000 por millón de personas al año) en comparación con estadounidenses blancos (275 por millón de personas al año). En Estados Unidos, la causa principal de ERCA es la diabetes mellitus. Más de 33% de los pacientes tiene ERCA atribuida a la hipertensión, aunque no se sabe si en estos casos es la causa o la consecuencia de vasculopatía o de otras causas desconocidas de insuficiencia renal. Entre otros trastornos importantes causales de ERCA están glomerulonefritis, nefropatía poliquística y uropatía obstructiva.

A nivel mundial, los índices de mortalidad de la ERCA tienen su nivel más bajo en Europa y Japón, pero son muy altos en los países en desarrollo, donde es poco factible el uso de diálisis. En Estados Unidos, la mortalidad de personas sometidas a diálisis es de 18 a 20% por año, con una supervivencia quinquenal de 30 a 35%. Los enfermos renales mueren más bien por enfermedades cardiovasculares e infecciones (en promedio, 50 y 15% de los fallecimientos, respectivamente). Los elementos más importantes que permiten anticipar la muerte son la senectud, sexo masculino, pertenecer a una raza que no sea la negra, diabetes mellitus, desnutrición y alguna cardiopatía primaria.

Opciones terapéuticas

Algunos criterios aceptados para iniciar la diálisis programada son la presencia de síntomas urémicos, de hiperpotasemia que no mejora con medidas conservadoras, la persistencia de la expansión volumétrica extracelular a pesar del uso de diuréticos; la acidosis rebelde a las medidas médicas, la diátesis hemorrágica y una depuración de creatinina o filtración glomerular estimada (GFR, *glomerular filtration rate*) menor de 15 ml/min por 1,73 m². Por ello, las medidas recomendables son el envío oportuno a un nefrólogo para la planificación y la creación de un acceso vascular y/o peritoneal para diálisis, la enseñanza sobre las opciones de tratamiento en ERCA y el tratamiento de las complicaciones de la nefropatía crónica avanzada como la hipertensión, anemia, acidosis e hiperparatiroidismo secundario. La informa-



Figura 1. Realización de un tratamiento de hemodiálisis en un centro hospitalario.

ción más reciente sugiere que una fracción considerable de los casos de ERCA son secundarios a episodios de lesión renal aguda, principalmente entre los individuos con ERC de base o no filiados.

En la ERC, las opciones terapéuticas incluyen hemodiálisis (en un centro hospitalario, ambulatorio o en su domicilio); diálisis peritoneal en la forma de diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPCA) o diálisis peritoneal cíclica continua (DPCC) o el trasplante renal. A pesar de algunas variaciones geográficas, la hemodiálisis sigue siendo la modalidad terapéutica más frecuente en la ERCA (más de 90% de los pacientes) en Estados Unidos. No existen estudios clínicos a gran escala que comparen los resultados en individuos asignados en forma aleatoria para ser sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal, pero en muchos estudios son similares los resultados con ambas terapias y la decisión de seleccionar alguna suele basarse en preferencias personales y calidad de la vida.

1. Hemodiálisis

La hemodiálisis (figura 1) está basada en los principios de difusión de solutos a través de una membrana semipermeable. El desplazamiento de los productos de desecho metabólicos se hace siguiendo el gradiente de concentración desde la circulación, hasta el líquido de diálisis (baño o dializado). La velocidad del transporte por difusión aumenta en reacción a algunos factores como la magnitud del gradiente de concentración, el área de superficie de la membrana y el coeficiente de transferencia de masa de la membrana. Este último está en función de la porosidad y el grosor de la membrana, el tamaño de las moléculas de soluto y la situación del flujo en los dos lados de la membrana. Con base en las

leyes de difusión, cuanto mayor es la molécula, mayor lentitud tiene su transferencia a través de la membrana. Una molécula pequeña como la de la urea (60 Da) es eliminada en gran cantidad, en tanto que otra mayor como la creatinina (113 Da) lo es con menor eficiencia. Además de la eliminación por difusión, el desplazamiento de los productos de desecho desde la circulación hasta la solución de diálisis puede ser consecuencia de ultrafiltración. La eliminación por convección se observa por el "arrastre de solvente" en donde los solutos son "arrastrados" junto con el agua, a través de la membrana semipermeable de diálisis. La hemodiálisis posee tres componentes esenciales: el dializador, la composición y suministro de la solución de diálisis (baño o dializado) y el monitor.

1.1. Dializador

El dializador incluye un dispositivo de plástico para la perfusión fácil entre los compartimientos de sangre y del dializado a gran velocidad de flujo. El área de superficie de las membranas actuales de diálisis para adultos es de 1,5 a 2,0 m². El dializador de fibra hueca es el más utilizado en el Estado español. Está hecho de tubos capilares a través de los cuales circula la sangre y el líquido de diálisis lo hace en la cara externa del manojo de fibras. Algunos progresos recientes han permitido elaborar muchos tipos de material de la membrana. En forma general se conocen cuatro categorías de membranas para diálisis: de celulosa, celulosa sustituida, celulosintética y sintética. En los últimos 30 años poco a poco se ha cambiado de las membranas derivadas de celulosa a las sintéticas porque son más "biocompatibles". La *bioincompatibilidad* suele definirse como la capacidad de la membrana para desencadenar la cascada de comple-

mento. Las membranas de celulosa son bioincompatibles porque tienen grupos hidroxilo libres en su superficie. A diferencia de ello, en las membranas sustituidas (como las de acetato de celulosa) o las celulosintéticas los grupos hidroxilo están unidos químicamente a grupos terminales acetato o terciarios, por lo que es poca la activación del complemento que causan. Las membranas sintéticas como las de polisulfona, polimetilmetacrilato y poliacrilonitrilo son más biocompatibles porque no poseen estos grupos hidroxilo. La mayor parte de los dializadores fabricados en Europa se derivan de polisulfona, poliariletersulfona u otros derivados más modernos.

1.2. Baño de diálisis

La concentración de potasio de la solución de diálisis (baño de diálisis) puede variar de 0 a 4 mmol/l según la concentración del mineral en el plasma antes de iniciar la diálisis. La concentración usual de calcio en la solución de diálisis es de 1,25 mmol/L (2.5 meq/L), pero en algunas situaciones se necesitan modificaciones (p. ej., mayores concentraciones de calcio en el dializado que pueden utilizarse en sujetos con hipocalcemia vinculada con hiperparatiroidismo secundario o después de paratiroidectomía). La concentración usual de sodio en el dializado es de 140 mmol/L. Si las concentraciones de este mineral son menores, con mayor frecuencia surgirán complicaciones como hipotensión, calambres musculares, náusea, fatiga y mareo en algunos pacientes, aunque puede atenuarse la sed. En sujetos que a menudo presentan hipotensión durante la sesión de diálisis suele utilizarse el "modelado de sodio" para antagonizar los gradientes osmolares propios de la urea. En el modelado de sodio se disminuye poco a poco la concentración de éste en el dializado, desde 145 a 155 mmol/L, hasta concentraciones isotónicas (140 mmol/L) al finalizar el tratamiento de diálisis, y de manera típica se disminuyen de modo escalonado o en una forma lineal o exponencial. La mayor concentración o modelado de sodio en el dializado predispone a los pacientes a un equilibrio positivo de sodio; por lo tanto, estas estrategias para atenuar la hipertensión durante la diálisis son indeseables en los pacientes hipertensos o en los pacientes que aumentan mucho de peso durante la diálisis. Los sujetos están expuestos a unos 120 L de agua durante cada sesión de diálisis y por ello el agua utilizada para la solución se somete a filtración, ablandamiento, desionización y por último ósmosis inversa. En esta última fase se hace pasar a la fuerza agua a altísima presión a través de una membrana semipermeable para eliminar contaminantes microbiológicos y más de 90% de los iones en disolución.

1.3. Monitor

Este sistema está compuesto del circuito extracorporal en el aparato de diálisis y de los accesos para esta técnica. El aparato consiste en una bomba para sangre, el sistema de distribución de la solución para diálisis y diversos monitores de seguridad. La bomba desplaza sangre desde el sitio de acceso, la hace pasar al dializador y

la devuelve al paciente. La velocidad de flujo de sangre varía de 250 a 500 ml/min y en gran medida depende del tipo y la integridad del acceso vascular. La presión hidrostática negativa en el lado del líquido de diálisis se puede manipular de modo que se logre eliminación deseable del mismo o *ultrafiltración*. Las membranas del aparato de diálisis poseen diferentes coeficientes de ultrafiltración (p. ej., mililitros eliminados por minuto por milímetros de mercurio [mmHg]), de esta forma junto con los cambios hidrostáticos puede variar la eliminación de líquido. El sistema de distribución de la solución de diálisis diluye el dializado concentrado, con agua y al mismo tiempo vigila la temperatura, la conductividad y el flujo de la solución.

1.4. Acceso vascular

Se conoce frecuentemente como acceso a la fístula, el injerto o el catéter a través del cual se obtiene sangre para hemodiálisis. La fístula creada por la anastomosis de una arteria y una vena (p. ej., la fístula de Brescia-Cimino, en que la vena cefálica se anastomosa de modo terminolateral a la arteria radial) origina arterialización de la vena; ello facilita su empleo ulterior para la colocación de grandes agujas (de forma típica de calibre 15) para tener acceso a la circulación. Aunque las fístulas tienen una duración mayor para el acceso de cualquier diálisis se realiza en pocos pacientes en Estados Unidos. A muchos enfermos se les coloca un injerto arteriovenoso (interposición de material de prótesis, generalmente politetrafluoroetileno, entre una arteria y una vena) o un catéter de diálisis por un túnel. En años recientes, los nefrólogos, los cirujanos vasculares y quienes se encargan de las normas asistenciales en Estados Unidos se han pronunciado por la creación de fístulas arteriovenosas en más pacientes (la iniciativa de "fístula como prioridad"). Por desgracia, incluso si se les elabora, las fístulas posiblemente no maduren en grado suficiente como para lograr acceso fiable a la circulación o pueden presentar trombosis al inicio de su función. Algunos procedimientos quirúrgicos nuevos (como la creación de una fístula braquiobasílica con transposición de la fístula de vena basílica a la superficie del brazo) han ampliado las opciones para el acceso vascular "natural".

Existe una tendencia a utilizar injertos y catéteres en personas con venas de pequeño calibre o en aquellas con venas lesionadas por punción repetida o después de una hospitalización larga. La complicación más importante de los injertos arteriovenosos es la trombosis en su interior y con ello la ineficacia del dispositivo, principalmente por hiperplasia de la íntima en la anastomosis entre el injerto y la vena receptora. Al ser ineficaces los injertos (o las fístulas) se recurre a la angioplastia orientada por catéter, para dilatar la zona estenótica; la vigilancia seriada de presiones venosas en la diálisis y el flujo de acceso, aunque no se realizan de manera sistemática, pueden ser útiles en la identificación temprana de la insuficiencia inminente y la ineficacia del acceso vascular. Además de la mayor frecuencia de ineficacia para el acceso, los injertos y en particular los catéteres, se acompañan de más infecciones que las fístulas.

Los catéteres intravenosos de grueso calibre a menudo se utilizan en individuos con nefropatía aguda o crónica. En el caso de personas sometidas a hemodiálisis de sostén, se utilizan frecuentemente los catéteres en túnel (ya sea dos catéteres separados o un solo catéter con dos conductos) cuando son ineficaces las fístulas y los injertos arteriovenosos o es imposible realizarlos por problemas anatómicos. Se elabora un túnel debajo de la piel para el paso del catéter y así se disminuye el paso de bacterias desde la superficie cutánea, con lo cual hay menos infecciones, que con los catéteres temporales que no se introducen por un túnel. Muchos catéteres dentro del túnel se colocan en las venas yugulares internas aunque también se utilizan las venas yugular externa, femoral y subclavia.

En términos generales, es preferible no usar las venas subclavas para la colocación del catéter, ya que aunque tienen índices de flujo excelentes, a menudo presentan estenosis y en caso de surgir, probablemente impiden de manera permanente el acceso (por fístula o injerto) en la misma extremidad. Las cifras de infección son mayores en el caso de los catéteres en la femoral. En individuos con múltiples complicaciones de accesos vasculares y sin otras opciones para que persistan permanentemente, el último recurso para la hemodiálisis son los catéteres dentro de túneles. A veces se necesitan las vías de accesos translumbar o transhepática en la vena cava inferior si hay estenosis o trombosis de la vena cava superior u otras venas centrales las cuales reciben sangre de las extremidades superiores.

1.5. Objetivos de la diálisis

Con la diálisis se busca eliminar solutos de bajo y de alto peso moleculares. El método consiste en bombear sangre heparinizada por el dializador, con una velocidad de flujo de 300 a 500 ml/min, en tanto que en la *contracorrente* del lado opuesto fluye el dializado o solución de diálisis, a razón de 500 a 800 ml/min. La eficiencia del método depende del flujo de la sangre y del dializado por el aparato y también de las características de este último (p. ej., su eficiencia para eliminar solutos). La *dosis* de la diálisis, que suele definirse como una derivación o consecuencia de la eliminación fraccionada de urea durante una sola sesión, es regida por la talla del enfermo, la función residual renal, la ingesta de proteínas con alimentos, el grado de anabolía o catabolía y la presencia de trastornos coexistentes.

Desde los estudios de Sargent y Gotch respecto a la cuantificación de la dosis de diálisis, que relaciona la concentración de urea con la morbilidad, en el llamado National Cooperative Dialysis Study, se ha medido la llamada *dosis aplicada* de diálisis y se considera como un medio de seguridad de calidad y de mejoría. La eliminación fraccionada de nitrógeno ureico y sus derivados, según los expertos, constituye el método habitual por el cual se evalúa la “adecuación de la diálisis”; sin embargo, en un gran estudio clínico multicéntrico aleatorizado (estudio HEMO) no se detectó diferencia en la mortalidad proveniente de una gran diferencia en la depuración de urea. Algunos expertos en estudios observacionales

han sugerido que está justificado recurrir a dosis más altas de diálisis; los objetivos incluyen una relación de disminución de urea (disminución fraccionada del nitrógeno ureico sanguíneo por sesión de hemodiálisis) mayor de 65 a 70% y una eliminación indexada de agua corporal por producto cronológico (KT/V) superior a 1,2 o 1,05, dependiendo si hay “equilibrio” de las concentraciones de urea. **En la mayoría de los enfermos en etapa terminal se necesitan entre 9 y 12 h de diálisis semanales, divididas en tres sesiones iguales.** Algunos estudios han sugerido que pudieran ser benéficas las sesiones más largas, aunque ha habido confusión por diversas características del paciente como su talla corporal y estado nutricional. Es importante individualizar la “dosis” de hemodiálisis; hay que incluir factores diferentes de la concentración de urea sanguínea como la adecuación de la ultrafiltración o la eliminación de líquidos. Algunos autores han destacado mejores resultados a mediano plazo vinculados con las sesiones más frecuentes de hemodiálisis (p. ej., más de tres veces por semana), aunque también en estos estudios han habido elementos de confusión, que han introducido diversos factores. Está en marcha un estudio clínico aleatorizado para saber si las sesiones más frecuentes de diálisis originan diferencias en diversos marcadores fisiológicos y funcionales.

1. 6. Complicaciones durante la hemodiálisis

La hipotensión es la complicación aguda más frecuente de la hemodiálisis, en particular en diabéticos. Diferentes factores al parecer incrementan el peligro de que surja la hipotensión y entre ellos están ultrafiltración excesiva con un llenado compensatorio vascular inadecuado; disminución de las respuestas vasoactivas o del sistema autónomo, desplazamientos osmolares, “empleo excesivo” de antihipertensivos y menor reserva cardíaca. En sujetos con fístulas e injertos arteriovenosos puede aparecer insuficiencia cardíaca de gasto alto al desviarse la sangre a través del acceso de diálisis; en raras ocasiones, ello obligaría a ligar la fístula o el injerto. El acetato posee efectos vasodilatadores y cardiodepresores y por ello su empleo como amortiguador en la solución de diálisis alguna vez fue causa frecuente de hipotensión. Desde la introducción del baño de bicarbonato ha surgido con menor frecuencia la hipotensión durante las sesiones de diálisis. El tratamiento de la hipotensión durante la diálisis consiste en interrumpir la ultrafiltración, administrar 100 a 250 ml de solución salina isotónica o 10 ml de solución salina hipertónica saturada a 23%, o administrar albúmina hiposódica. La hipotensión durante la diálisis suele evitarse por la evaluación cuidadosa del peso magro y el modelado de la ultrafiltración, de esta forma se elimina más líquido al inicio de la sesión y no al finalizar. Entre algunas maniobras adicionales están la práctica de ultrafiltración en seco, seguida de diálisis; el empleo de midodrina, un medicamento presor con selectividad adrenérgica α_1 ; enfriar la solución de diálisis durante la sesión y evitar el uso de metales pesados durante la diálisis. La midodrina es un presor adrenérgico α_1 selectivo que se utiliza, pero no

existen suficientes datos que demuestren su inocuidad y eficacia como para recomendarla en forma sistemática.

Los calambres musculares durante la diálisis también constituyen una complicación frecuente del método. No se ha identificado su origen, aunque algunas posibilidades son los cambios en el riego muscular por la eliminación volumétrica excesiva, particularmente por debajo del peso magro estimado y el empleo de solución con poco sodio (dializado). Algunas estrategias para evitar los calambres son: no extraer tanto volumen durante la diálisis, el perfil de la ultrafiltración y el empleo de concentraciones de sodio más altas en el líquido de diálisis o modelado de sodio.

Se han informado **reacciones anafilactoides** al dializador, con mayor frecuencia con el uso de membranas de celulosa bioincompatibles y particularmente en la primera sesión. Con el abandono cada vez mayor de las membranas de cuprofano en Europa, las reacciones al dializador se han vuelto cada vez menos frecuentes. Las reacciones de ese tipo se dividen en dos variedades, que son A y B. Las de tipo A se atribuyen a una reacción de hipersensibilidad intermedia mediada por IgE al óxido de etileno utilizado en la esterilización de nuevos dializadores; esta reacción surge de manera típica poco después de comenzar el tratamiento (en término de los primeros minutos) y puede culminar en choque anafiláctico si no se interrumpe inmediatamente la sesión. A veces se necesita la administración de corticoesteroides o adrenalina si los síntomas son muy intensos. La reacción de tipo B consiste en un conjunto de síntomas de dolor inespecífico del tórax y la espalda, y al parecer es consecuencia de activación del complemento y la liberación de citocinas. Los síntomas aparecen típicamente cuando el ciclo de diálisis cuenta con algunos minutos desde su inicio y remiten al continuar la diálisis.

Las **enfermedades cardiovasculares** siguen siendo la causa principal de fallecimiento en individuos en etapa terminal de su nefropatía. La mortalidad de ese origen y las cifras de problemas son mayores en individuos dializados que en receptores de un trasplante renal, aunque las cifras son elevadas en las dos poblaciones. No se ha identificado la causa primaria de la enfermedad cardiovascular, pero pudiera depender de factores de riesgo compartidos (como la diabetes mellitus), la inflamación crónica, cambios masivos en el volumen extracelular (en especial con incrementos ponderales grandes dentro de las sesiones de diálisis), tratamiento inadecuado de la hipertensión, dislipidemia, calcificación vascular distrófica, hiperhomocisteinemia y quizá alteraciones de la dinámica cardiovascular durante la diálisis. Pocos estudios se han orientado a la disminución de riesgos cardiovasculares en individuos en la fase terminal de su nefropatía y ninguno ha demostrado beneficio constante. En dos estudios clínicos sobre la estatina en la ERCA se observó una reducción considerable de la concentración de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL), sin que disminuyeran notablemente la mortalidad o los acontecimientos cardiovasculares [Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie (4D) y estudio AURORA]. A pesar de todo, muchos expertos recomiendan estrategias cardioprotec-

toras habituales (como hipolipemiantes, ácido acetilsalicílico, antagonistas adrenérgicos beta) en sujetos sometidos a diálisis, con base en el perfil de riesgo cardiovascular que ellos tienen, que al parecer aumenta en más de un orden de magnitud en relación con personas que no padecen nefropatías.

2. Diálisis peritoneal

En esta variedad de diálisis se introducen en la cavidad peritoneal de 1,5 a 3 L de una solución glucosada y se deja en ella un lapso prefijado, por lo común 2 a 4 h. Como ocurre con la hemodiálisis, los materiales tóxicos son eliminados gracias a una combinación de mecanismos de convección generados a través de la ultrafiltración y eliminación por difusión contra un gradiente de concentración. La eliminación de solutos y agua durante el intercambio por diálisis peritoneal depende del equilibrio entre el desplazamiento del soluto y el agua y su paso a la cavidad peritoneal en contra de la absorción desde la cavidad. La velocidad de difusión disminuye con el tiempo y al final cesa cuando se llega a un equilibrio entre el plasma y la solución de diálisis. La absorción de solutos y agua desde la cavidad peritoneal se hace a través de la membrana peritoneal y de ahí a la circulación capilar del peritoneo y por los linfáticos peritoneales en la circulación linfática. La velocidad del transporte de solutos por peritoneo varía con el enfermo y puede ser alterada por la presencia de infección (peritonitis), fármacos y factores físicos como la posición y el ejercicio.

2.1. Tipos de diálisis peritoneal

La diálisis peritoneal se puede realizar por la variante ambulatoria continua (DPCA), la cíclica continua (DPCC) o por una combinación de ambas. En la primera variante, DPCA, se introduce en forma manual la solución de la diálisis en la cavidad peritoneal durante el día y se cambia tres a cuatro veces en ese lapso. La fracción de dializado nocturna a menudo se introduce a la hora de acostarse para que permanezca en la cavidad abdominal durante la noche. El drenaje de líquido introducido se realiza en forma manual con el auxilio de la fuerza de gravedad, para que salga el líquido del abdomen. En la DPCC, los cambios se realizan en forma automatizada por lo común durante la noche; el individuo está conectado a un ciclador automatizado que se encarga de realizar ciclos de cambio durante el sueño de la persona. El número de ciclos necesario para llevar a nivel óptimo la eliminación de solutos peritoneales varía con las características de la membrana peritoneal; al igual que ocurre con la hemodiálisis, los expertos sugieren un registro e identificación cuidadosos de los índices de eliminación de soluto para asegurar la "adecuación" de la diálisis. Se pueden obtener soluciones de diálisis peritoneal en volúmenes que en forma típica varían de 1,5 a 3 L. El ácido láctico (lactato) es el amortiguador preferido en las soluciones de diálisis por esta vía. Los aditivos que con mayor frecuencia se agregan a las soluciones de diálisis peritoneal son heparina, para evitar la obstrucción del interior del catéter con fibrina, y antibióticos durante un

episodio de peritonitis aguda. En diabéticos se puede agregar insulina.

2.2. Acceso a la cavidad peritoneal

El acceso a la cavidad peritoneal se logra por medio de un catéter. Los utilizados para la diálisis de sostén son flexibles, hechos de caucho y silicón, con innumerables orificios laterales en su extremo distal. Estos catéteres por lo general tienen dos manguitos de dacrón para estimular la proliferación de fibroblastos, la granulación y la penetración en este dispositivo. El tejido cicatrizal que rodea al manguito fija el catéter y lo sella e impide que penetren bacterias de la superficie cutánea a la cavidad peritoneal; también evita que salga líquido desde esta cavidad al exterior. Los manguitos se colocan en el plano preperitoneal y están a unos 2 cm desde la superficie de la piel.

La *prueba de equilibrio peritoneal* es una evaluación formal de las características de la membrana peritoneal, que refleja los índices de transferencia de creatinina y glucosa a través de la membrana. Se clasifica a los pacientes de transportadores bajos; dentro del rango bajo del promedio, dentro del rango alto del promedio y en nivel alto. Los individuos con equilibrio rápido, es decir, los transportadores altos, tienden a absorber más glucosa, y si la solución permanece durante todo el día, pierde eficiencia la ultrafiltración. Los transportadores de ese tipo tienden a perder mayores cantidades de albúmina y otras proteínas por la membrana peritoneal. En términos generales, si el paciente tiene estas características de transporte, necesitará intercambios más frecuentes con una permanencia más breve, casi siempre con el empleo obligatorio de un "ciclador" para lograr objetivos. Los transportadores más lentos (bajos y dentro del rango bajo del promedio) tienden a evolucionar satisfactoriamente con menos recambios. La eficiencia de eliminación de solutos también depende del volumen del dializado introducido. Volúmenes mayores permiten una eliminación mayor de los solutos, particularmente en el caso de DPCC en individuos con características de transporte bajas y en el rango bajo del promedio. Como dato interesante, la eliminación de solutos también aumenta con la actividad física, lo que quizá depende de una dinámica de flujo más eficiente dentro de la cavidad abdominal.

Como ocurre con la hemodiálisis, se desconoce la "dosis" óptima de diálisis peritoneal. Algunos estudios por observación han sugerido que la mayor velocidad o el índice mayor de eliminación de urea y creatinina (esto último por lo común se mide en litros/semana) se acompaña de índices menores de mortalidad y menos complicaciones de uremia. Sin embargo, en un estudio clínico aleatorizado (ADEMEX, Adequacy of Peritoneal Dialysis in Mexico) no se demostró una disminución significativa en las cifras de mortalidad ni en las complicaciones cuando hubo un incremento relativamente grande en la eliminación de urea. En términos generales, los individuos sometidos a diálisis peritoneal evolucionan de modo satisfactorio si todavía tienen suficiente función renal residual. Las cifras de ineficacia técnica au-

mentan con los años de práctica de la diálisis y han guardado relación con la pérdida de la función residual, en grado mayor que con la pérdida de la capacidad de la membrana peritoneal. Se ha introducido como otra sustancia osmótica un carbohidrato no absorbible (icodextrina). Con él se ha demostrado en algunos estudios ultrafiltración más eficiente que con las soluciones que contienen dextrosa. De manera típica, la icodextrina se utiliza como "último recurso" para sujetos en DPCC o para la permanencia más duradera de la solución dentro del abdomen en individuos sometidos a PDCA. En algunos pacientes en quienes con la DPCC no se logra suficiente eliminación de solutos, cabe adoptar un método híbrido, en donde se agregan al régimen DPCC uno o más recambios diarios. La técnica anterior puede mejorar la eliminación de solutos y prolongar la capacidad del enfermo para seguir con la diálisis peritoneal, pero las exigencias que impone este método pueden ser abrumadoras para algunas personas.

2.3. Complicaciones durante la diálisis peritoneal

Las principales complicaciones de la diálisis peritoneal son peritonitis, infecciones no peritoneales que surgen con la presencia del catéter, incremento ponderal y otras complicaciones metabólicas y uremia residual (en particular en sujetos que ya no tienen función renal residual).

En forma típica surge la **peritonitis** si ha habido alguna transgresión en la técnica estéril durante una o más de las sesiones de recambio. El cuadro se define como un mayor número de leucocitos en el líquido peritoneal (100 células/mm³, de las cuales, en promedio, la mitad son polimorfonucleares); estos umbrales son menores que en la peritonitis bacteriana espontánea gracias a la presencia de dextrosa en las soluciones para la diálisis peritoneal y la proliferación bacteriana rápida en este ambiente sin antibioterapia. Por lo regular las manifestaciones iniciales incluyen dolor y enturbiamiento de la solución de diálisis, a menudo con fiebre y otros síntomas generales. Los microorganismos causales más comunes son cocos grampositivos como *Staphylococcus*, lo cual indica que provienen de la piel. Las infecciones por bacilos gramnegativos son menos frecuentes; han surgido micosis e infecciones por micobacterias ocasionalmente, en particular después de terapia antibacteriana. Muchos casos de peritonitis se tratan con antibióticos orales o intraperitoneales, según la identidad del microorganismo; muchos individuos con este problema no necesitan hospitalización. En el caso en que la peritonitis sea originada por bacilos gramnegativos hidrófilos (como especies de *Pseudomonas*) o levaduras, por lo común no basta la antibioterapia y se necesita extraer el catéter para erradicar por completo la infección. Las infecciones no peritoneales que surgen con la presencia del catéter (llamadas a menudo *del túnel*) tienen una intensidad variable. En algunos casos se tratan con antibióticos locales o aplicación de nitrato de plata, en tanto que en otros la gravedad obliga a antibioterapia parenteral y eliminación del catéter.

La diálisis peritoneal se acompaña de diversas **complicaciones metabólicas**. Como ya fue destacado, la al-

búmina y otras proteínas se pierden a través de la membrana peritoneal, en forma simultánea con la eliminación de desechos metabólicos. La hipoproteinemia inducida por la diálisis obliga a un ingreso mayor de proteínas con los alimentos, para así conservar el balance nitrogenado. Algunas de las complicaciones frecuentes de la diálisis peritoneal suelen ser la hiperglucemia y el incremento ponderal. Cada día se absorben algunos cientos de calorías en la solución glucosada, según la concentración de la solución utilizada. Por esta razón, los individuos sometidos a diálisis peritoneal y en particular los que tienen diabetes mellitus tipo 2, fácilmente presentan otras complicaciones propias de la resistencia a la insulina, incluida la hipertrigliceridemia. Según el enfoque positivo, la naturaleza continua de la diálisis peritoneal suele permitir un consumo más variado de alimentos, gracias a la eliminación continua de potasio y fósforo, que son los dos componentes importantes de la alimentación cuya acumulación podría ser peligrosa en la nefropatía terminal.

Bibliografía

- Schulman, Himmelfarb J: Hemodialysis, in Brenner and Rector's The Kidney, 7th ed, BM Brenner, ed. Philadelphia, Saunders, 2004.
- Burkart JM, Daeihagh P, Rocco MV: Peritoneal dialysis, in Brenner and Rector's The Kidney, 7th ed, BM Brenner, ed. Philadelphia, Saunders, 2004.
- Eknoyan G et al.: Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med.* 2002; 346:2010, 2002.
- Fellstrom BC et al.: Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009; 360:1395, 2009.
- Forni LG, Hilton PJ: Current concepts: Continuous hemofiltration in the treatment of acute renal failure. *N Engl J Med.* 1997; 336:1303, 1997.
- Himmelfarb J, Klinger AS: End-stage renal disease measures of quality. *Annu Rev Med.* 2007; 58:387, 2007.
- National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 9: S1-S266, 2002.
- National Kidney Foundation: Kidney Disease Quality Initiative Clinical Practice Guidelines: Hemodialysis and peritoneal -dialysis adequacy, 2001. Available online: <http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines.cfm>.
- Paniagua R et al.: Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13:1307.
- Rayner HC et al.: Vascular access results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): Performance against Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Clinical Practice Guidelines. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44:S22, 2004.
- U.S. Renal Data System: USRDS 2009 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, 2009.
- Wanner C et al.: Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005; 353:238.
- Rossignol P, Massy ZA, Azizi M, Bakris G, Ritz E, Covic A, et al.: The double challenge of resistant hypertension and chronic kidney disease. *Lancet.* 2015; 386:1588-98.
- Agarwal AK. Systemic Effects of Hemodialysis Access. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015;22 :459-65.
- Hwang E, Choi BS, Oh KH, Kwon YJ, Kim GH. Management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder: Korean working group recommendations. *Kidney Res Clin Pract.* 2015;34:4-12.
- Locatelli F, La Milia V, Violo L, Del Vecchio L, Di Filippo S. Optimizing haemodialysate composition. *Clin Kidney J.* 2015;8:580-9.
- Kon V, Yang H, Fazio S. Residual Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease: Role of High-density Lipoprotein. *Arch Med Res.* 2015;46 :379-91.
- Pavlovic D, Katicic D, Gulin T, Josipovic J. Vitamin d in the patients with chronic kidney disease: when, to whom and in which form. *Mater Sociomed.* 2015; 27:122-4.
- Nistor I, Palmer SC, Craig JC, Saglimbene V, Vecchio M, Covic A, Strippoli GF. Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 May 20;5:CD006258.
- Sheng K, Zhang P, Chen L, Cheng J, Wu C, Chen J. Intradialytic exercise in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol.* 2014;40:478-90.
- Sarnak MJ, Bloom R, Muntner P, Rahman M, Saland JM, Wilson PW, Fried L. KDOQI US commentary on the 2013 KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2015;65:354-66.
- Palmer SC, Hanson CS, Craig JC, Strippoli GF, Ruospo M, Campbell K, Johnson DW, Tong A. Dietary and fluid restrictions in CKD: a thematic synthesis of patient views from qualitative studies. *Am J Kidney Dis.* 2015;65:559-73.
- Palmer SC, Palmer AR, Craig JC, Johnson DW, Stroumza P, Frantzen L, Leal M, Hoischen S, Hegbrant J, Strippoli GF. Home versus in-centre haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Nov 20;11:CD009535.
- Colbert G, Jain N, de Lemos JA, Hedayati SS. Utility of traditional circulating and imaging-based cardiac biomarkers in patients with predialysis CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:515-29.
- Ross J, Dolmatch B, Gallichio M, Gallieni M, Slakey D, Vesely T, Davidson I. Training and certification in dialysis access. *J Vasc Access.* 2014;15 Suppl 8:S3-7.
- Teixeira JP, Combs SA, Teitelbaum I. Peritoneal dialysis: update on patient survival. *Clin Nephrol.* 2015;83:1-10.
- Kumra R, Bargman JM. A review of diuretic use in dialysis patients. *Adv Perit Dial.* 2014;30:115-9.

- 28 Esposito S, Mastrolia MV, Prada E, Pietrasanta C, Principi N. Vaccine administration in children with chronic kidney disease. *Vaccine*. 2014;32:6601-6.
- 29 Virzi GM, Clementi A, Brocca A, de Cal M, Vescovo G, Granata A, Ronco C. The hemodynamic and nonhemodynamic crosstalk in cardiorenal syndrome type 1. *Cardiorenal Med*. 2014;4:103-12.
- 30 Evrard S, Delanaye P, Kamel S, Cristol JP, Cavalier E; SFBC/SN joined working group on vascular calcifications. Vascular calcification: from pathophysiology to biomarkers. *Clin Chim Acta*. 2015;438:401-14.
- 31 Kovesdy CP. Management of hyperkalemia in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10:653-62.
- 32 Rivara MB, Mehrotra R. The changing landscape of home dialysis in the United States. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23:586-91.
- 33 Khan Z, Pandey M. Role of kidney biomarkers of chronic kidney disease: An update. *Saudi J Biol Sci*. 2014;21:294-9.
- 34 Klarenbach SW, Tonelli M, Chui B, Manns BJ. Economic evaluation of dialysis therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10:644-52.
- 35 Intiso D. The rehabilitation role in chronic kidney and end stage renal disease. *Kidney Blood Press Res*. 2014;39:180-8.
- 36 Santoro A, Mandreoli M. Chronic renal disease and risk of cardiovascular morbidity-mortality. *Kidney Blood Press Res*. 2014;39:142-6.
- 37 Cupisti A, D'Alessandro C, Fumagalli G, Vigo V, Meola M, Cianchi C, Egidi MF. Nutrition and physical activity in CKD patients. *Kidney Blood Press Res*. 2014;39:107-13.
- 38 Casey JR, Hanson CS, Winkelmayr WC, Craig JC, Palmer S, Strippoli GF, Tong A. Patients' perspectives on hemodialysis vascular access: a systematic review of qualitative studies. *Am J Kidney Dis*. 2014;64:937-53.
- 39 Stacy SR, Suarez-Cuervo C, Berger Z, Wilson LM, Yeh HC, Bass EB, Michos ED. Role of troponin in patients with chronic kidney disease and suspected acute coronary syndrome: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2014;161:502-12.
- 40 Wong B, Muneer M, Wiebe N, Storie D, Shurraw S, Pannu N, Klarenbach S, Grudzinski A, Nesrallah G, Pauly RP. Buttonhole versus rope-ladder cannulation of arteriovenous fistulas for hemodialysis: a systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2014;64:918-36.
- 41 Doss-McQuitty S. Strategies for removing fluids during hemodialysis. *Nephrol Nurs J*. 2014;41:257-63.
- 42 Schmid H. Cost-effectiveness of continuous erythropoietin receptor activator in anemia. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2014;6:319-30.
- 43 Pani A, Floris M, Rosner MH, Ronco C. Hyperkalemia in hemodialysis patients. *Semin Dial*. 2014;27:571-6.
- 44 Yokoyama K, Taniguchi M, Fukagawa M. A Japanese approach for CKD-MBD. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3:451-456.
- 45 Tonelli M, Riella M. Chronic kidney disease and the aging population. *Curr Opin Organ Transplant*. 2014;19(4):413-7.
- 46 Kraut JA, Nagami GT. The use and interpretation of serum bicarbonate concentration in dialysis patients. *Semin Dial*. 2014;27:577-9.
- 47 Rostoker G, Hummel A, Chantrel F, Ryckelynck JP. [Therapy of anemia and iron deficiency in dialysis patients: an update]. *Nephrol Ther*. 2014;10:221-7.
- 48 Troidle L. The chronic kidney disease patient in the acute hospital environment. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014;21:355-9.
- 49 Fang W, Ni Z, Qian J. Key factors for a high-quality peritoneal dialysis program--the role of the PD team and continuous quality improvement. *Perit Dial Int*. 2014;34 Suppl 2:S35-42.
- 50 Yu X, Yang X, Huang N. Management of a rapidly growing peritoneal dialysis population at the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University. *Perit Dial Int*. 2014;34 Suppl 2:S31-4.
- 51 Yao Q, Duddington M. Peritoneal dialysis in China. *Perit Dial Int*. 2014;34 Suppl 2:S29-30.
- 52 Smart NA, Dieberg G, Ladhani M, Titus T. Early referral to specialist nephrology services for preventing the progression to end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jun 18;6:CD007333.
- 53 Hesketh CC, Knoll GA, Molnar AO, Tsampalieros A, Zimmerman DL. Vitamin D and kidney transplant outcomes: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2014;3:64.
- 54 Heiwe S, Jacobson SH. Exercise training in adults with CKD: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2014;64:383-93.
- 55 Gould DW, Graham-Brown MP, Watson EL, Viana JL, Smith AC. Physiological benefits of exercise in predialysis chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)*. 2014;19:519-27.
- 56 Devuyst O, Knoers NV, Remuzzi G, Schaefer F; Board of the Working Group for Inherited Kidney Diseases of the European Renal Association and European Dialysis and Transplant Association. Rare inherited kidney diseases: challenges, opportunities, and perspectives. *Lancet*. 2014;383:1844-59.
- 57 Ortiz A, Covic A, Fliser D, Fouque D, Goldsmith D, Kanbay M, Mallamaci F, Massy ZA, Rossignol P, Vanholder R, Wiecek A, Zoccali C, London GM; Board of the EURECA-m Working Group of ERA-EDTA. Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. *Lancet*. 2014;383:1831-43.
- 58 Ossareh S. Clinical and economic aspects of sevelamer therapy in end-stage renal disease patients. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:161-8.
- 59 Manns BJ, Hemmelgarn B, Lillie E, Dip SC, Cyr A, Gladish M, Large C, Silverman H, Toth B, Wolf W, Laupacis A. Setting research priorities for patients on or nearing dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:1813-21.
- 60 Karkar A, Bouhaha BM, Dammang ML. Infection control in hemodialysis units: a quick access to es-

- sential elements. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014;25:496-519.
- 61 Fouque D, Horne R, Cozzolino M, Kalantar-Zadeh K. Balancing nutrition and serum phosphorus in maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2014;64:143-50.
- 62 Malovrh M. Postoperative assessment of vascular access. *J Vasc Access.* 2014;15 Suppl 7:S10-4.
- 63 Saucy F, Déglise S, Holzer T, Salomon L, Engelberger S, Corpataux JM. Intraoperative assessment of vascular access. *J Vasc Access.* 2014;15 Suppl 7:S6-9.
- 64 Okada S, Shenoy S. Arteriovenous access for hemodialysis: preoperative assessment and planning. *J Vasc Access.* 2014;15 Suppl 7:S1-5.
- 65 Meyer TW, Hostetter TH. Approaches to uremia. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:2151-8.
- 66 Piccoli GB, Guzzo G, Vigotti FN, Scognamiglio S, Consiglio V, Aroasio E, Gonella S, Castelluccia N, Mauro G, Colombi N. Chronic dialysis discontinuation: a systematic narrative review of the literature in the new millennium. *Int J Artif Organs.* 2014;37:556-62.
- 67 Iglesias P, Heras M, Díez JJ. Diabetes mellitus and kidney disease in the elderly. *Nefrologia.* 2014 May;34:285-92.
- 68 Sakhuja A, Hyland J, Simon JF. Managing advanced chronic kidney disease: a primary care guide. *Cleve Clin J Med.* 2014;81:289-99.
- 69 Yogo N, Shapiro L, Erlandson KM. Sepedonium intra-abdominal infection: a case report and review of an emerging fungal infection. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:2583-5.