

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Facultad de Medicina



Tesis Doctoral

**IMPACTO DE LOS NIVELES DE PROTEÍNA C
REACTIVA Y OTROS FACTORES DE RIESGO SOBRE
LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD DE PACIENTES
INCIDENTES EN HEMODIÁLISIS**

María del Carmen Vozmediano Poyatos

Málaga 2015



Publicaciones y
Divulgación Científica

AUTOR: María del Carmen Vozmediano Poyatos

 <http://orcid.org/0000-0001-5120-3973>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina Interna y Dermatología



**IMPACTO DE LOS NIVELES DE PROTEÍNA C
REACTIVA Y OTROS FACTORES DE RIESGO SOBRE
LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD DE PACIENTES
INCIDENTES EN HEMODIÁLISIS**

Tesis Doctoral propuesta por **María del Carmen Vozmediano Poyatos**, licenciada en Medicina y Cirugía para optar al grado de Doctor.

Directores:

Dr. Francisco Rivera Hernández

Profesor Titular

Departamento de Medicina

Universidad de Alicante

Dr. Domingo Hernández Marrero

Profesor Titular

Departamento de Medicina

Universidad de Málaga

Málaga 2015



Universidad de Málaga

D. FRANCISCO RIVERA HERNÁNDEZ, doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid, profesor titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Alicante y FEA de la Sección de Nefrología del Hospital General Universitario de Ciudad Real, informa:

Que D^a María del Carmen Vozmediano Poyatos ha realizado bajo nuestra dirección y de forma conjunta con el Departamento de Medicina Interna y Dermatología de la Universidad de Medicina de Málaga, el trabajo titulado: **“IMPACTO DE LOS NIVELES DE PROTEÍNA C REACTIVA Y OTROS FACTORES DE RIESGO SOBRE LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD EN PACIENTES INCIDENTES EN HEMODIÁLISIS”** y que a mi criterio dicho trabajo cumple con la estructura y los cánones de calidad requeridos por la normativa vigente y muestra una correcta correspondencia entre los objetivos planteados y los resultados obtenidos. Por todo ello, autorizo la presentación de la Tesis Doctoral para ser juzgada a fin de que opte al grado de **DOCTOR EN MEDICINA por la Universidad de Málaga.**

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expide el presente en Málaga, a 12 de Noviembre de 2015.

Fdo.: Dr. Francisco Rivera Hernández



Universidad de Málaga

D. DOMINGO HERNÁNDEZ MARRERO, doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de La Laguna, profesor titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Málaga y Jefe de Servicio de Nefrología del Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga, informa:

Que D^a María del Carmen Vozmediano Poyatos ha realizado bajo nuestra dirección y de forma conjunta con el Departamento de Medicina Interna y Dermatología de la Universidad de Medicina de Málaga, el trabajo titulado: **“IMPACTO DE LOS NIVELES DE PROTEÍNA C REACTIVA Y OTROS FACTORES DE RIESGO SOBRE LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD EN PACIENTES INCIDENTES EN HEMODIÁLISIS”** y que a mi criterio dicho trabajo cumple con la estructura y los cánones de calidad requeridos por la normativa vigente y muestra una correcta correspondencia entre los objetivos planteados y los resultados obtenidos. Por todo ello, autorizo la presentación de la Tesis Doctoral para ser juzgada a fin de que opte al grado de **DOCTOR EN MEDICINA por la Universidad de Málaga.**

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expide el presente en Málaga, a 12 de Noviembre de 2015.

Fdo.: Dr. Domingo Hernández Marrero

A mi madre

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría que estas líneas sirvieran para expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda han colaborado en la realización del presente trabajo.

Primero y como más importante a mis directores de tesis. Al Dr. Domingo Hernández, impulsor principal de este trabajo. Sus conocimientos, su orientación, su capacidad de trabajo, su persistencia y su motivación han sido fundamentales para mi formación. Al Dr. Francisco Rivera que me ha apoyado y corregido con un interés y una entrega incansable. Ambos han confiado en mi, quizás de una manera no merecida y siempre estaré en deuda por todo lo recibido por ellos durante el periodo de tiempo que ha durado esta tesis doctoral.

A mis compañeros del Servicio de Nefrología de Ciudad Real porque todos han contribuido en cierta medida, a la realización y finalización de esta tesis doctoral, con un especial agradecimiento a la Dra. Sara Anaya por su ayuda continua y su generosidad y a la Dra. Guadalupe Caparrós por sus aportaciones estadísticas, siempre recordaré nuestras discusiones “acaloradas” sobre estadística.

A mis todos mis amigos y muy especialmente a Asunción Bastante, porque ella siempre ha comprendido mis cambios de ánimo, mis abandonos, porque siempre ha estado ahí cuando la he necesitado y probablemente yo no.

A mi familia, mis padres y hermanos y como no, a mis queridos sobrinos. Ellos han sabido entender mis ausencias, mis agobios y preocupaciones. Ellos son el pilar fundamental de mi vida. A todos mi más sincero agradecimiento y gratitud.

INDICE

<u>INDICE</u>	Páginas
ABREVIATURAS	1
1. INTRODUCCIÓN	5
1.1 PREFACIO	7
1.2 DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD	
RENAL CRÓNICA	9
1.3 PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y	
TRATAMIENTO SUSTITUTIVO RENAL	12
1.4 FACTORES DE RIESGO DE MORBILIDAD Y MORTALIDAD	
EN HEMODIÁLISIS.....	13
1.4.1 Factores de riesgo cardiovascular “clásicos”.....	15
1.4.2 Factores de riesgo cardiovascular “inherentes” a la hemodiálisis.....	17
1.5 INFLAMACIÓN EN HEMODIÁLISIS.....	18
1.5.1 Definición.....	18
1.5.2 Causas de inflamación.....	19
1.5.3 Marcadores biológicos de inflamación	24
1.5.3.1 Concepto. Tipo de marcadores biológicos.....	24
1.5.3.2 Proteína C Reactiva.....	27
1.5.3.2 Otros marcadores de inflamación: Interleuquina-6,	
Fibrinógeno, Ferritina y Leucocitos.....	32

1.5.4	Consecuencias de la inflamación	36
1.5.4.1	Síndrome de Malnutrición-Inflamación-Aterosclerosis.....	37
1.5.4.2	Calcificación vascular.....	44
1.5.5	Inflamación y morbi-mortalidad.....	45
1.6	ANEMIA EN LA ERC Y EN HEMODIÁLISIS	49
1.7	ALTERACIONES DEL METABOLISMO ÓSEO-MINERAL EN LA ERC Y EN HEMODIÁLISIS.....	51
1.8	EDAD Y COMORBILIDAD ASOCIADA.....	53
1.8.1	Edad	53
1.8.2	Comorbilidad asociada.....	54
1.9	ACCESO VASCULAR EN HEMODIÁLISIS Y MORBI-MORTALIDAD.....	56
2.	JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	59
3.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	65
3.1	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	67
3.2	PACIENTES	67
3.2.1	Criterios de inclusión.....	67
3.2.2	Periodo de seguimiento	68
3.2.3	Definiciones	68

3.3 PARÁMETROS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS ANALIZADOS	70
3.3.1 Al inicio de hemodiálisis, basales.....	70
3.3.2 Periodo de seguimiento	71
3.4 VARIABLE PRINCIPAL.....	72
3.5 DETERMINACIONES ANALÍTICAS.....	72
3.6 CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL	74
3.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	75
4. RESULTADOS	79
4.1 CARACTERÍSTICAS BASALES	81
4.1.1 Características demográficas y clínicas basales.....	81
4.1.2 Parámetros analíticos basales.....	83
4.2 MORBILIDAD Y MORTALIDAD	87
4.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANALÍTICAS BASALES	
ASOCIADAS CON MORTALIDAD Y MORBILIDAD.....	91
4.3.1 Características demográficas y clínicas basales asociadas con	
mortalidad	91
4.3.2 Parámetros analíticos basales asociados con mortalidad	95
4.3.3 Características demográficas y clínicas basales asociadas con	
mortalidad y/o morbilidad	97
4.3.4 Parámetros analíticos basales asociados con mortalidad y/o	
morbilidad	99

4.4	PROTEÍNA C REACTIVA Y MORBI-MORTALIDAD	101
4.4.1	Valores basales de PCR y probabilidad de mortalidad y morbi-mortalidad: análisis de curvas ROC	101
4.4.2	Características clínicas, analíticas y tratamiento farmacológicos de los grupos de pacientes según niveles basales de PCR	102
4.4.3	Morbilidad y mortalidad según niveles basales de PCR.....	107
4.5	CORRELACIÓN ENTRE MARCADORES INFLAMATORIOS Y NUTRICIONALES	109
4.5.1	Correlación lineal dos variables.....	109
4.5.2	Regresión lineal múltiple.....	111
4.6	ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA SEGÚN PARÁMETROS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS BASALES	112
4.6.1	Función de supervivencia: Análisis de Kaplan-Meier.....	112
4.6.2	Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox	118
4.6.2.1	Mortalidad.....	118
4.6.2.2	Modelo de riesgo compuesto para la mortalidad.....	120
4.6.2.3	Mortalidad y/o morbilidad	122
4.7	VARIABILIDAD DE LOS PARÁMETROS INFLAMATORIOS Y SUPERVIVENCIA	124
4.7.1	Características clínicas y analíticas de los grupos de pacientes según la variabilidad en los niveles de la PCR.....	124

4.7.2 Mortalidad y morbilidad en los tres grupos de pacientes según la variabilidad en los niveles de PCR.....	129
4.7.3 Comparación del riesgo relativo para mortalidad entre la PCR basal, PCR máxima, PCR media y PCR mediana.....	132
4.7.4 Factores de riesgo de mortalidad durante el periodo de seguimiento.....	135
4.7.5 Factores de riesgo de mortalidad y/o morbilidad durante el periodo de seguimiento.....	138
5. DISCUSIÓN	141
5.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA MUESTRA.....	144
5.2 INFLAMACIÓN EN HEMODIÁLISIS.....	146
5.2.1 Inflamación, mortalidad y morbilidad	151
5.2.2 PCR: medida única vs medidas repetidas	154
5.2.3 Inflamación y Aterosclerosis: Mecanismos patogénicos	157
5.3 CORRELACIÓN ENTRE MARCADORES INFLAMATORIOS Y MARCADORES NUTRICIONALES	158
5.4 MORTALIDAD Y MORBILIDAD EN HD: FACTORES DE RIESGO	160
5.5 LIMITACIONES	167
6. CONCLUSIONES	169
7. BIBLIOGRAFÍA	173

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

ARA II: Antagonistas del receptor AT1 de la Angiotensina II

Ca: Calcio

CVC: Catéter venoso central

DM: Diabetes mellitus

DP: Diálisis peritoneal

ECV: Enfermedad Cardiovascular

EPO: Eritropoyetina

ERC: Enfermedad Renal Crónica

ERCT: Enfermedad Renal Crónica Terminal

EVP: Enfermedad Vasular Periférica

FAV: Fístula arteriovenosa

FG: Filtrado glomerular

FGF: Factor de crecimiento fibroblástico

Hb: Hemoglobina

HD: Hemodiálisis

HDL-c: Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad

HVI: Hipertrofia del ventrículo izquierdo

HTA: Hipertensión arterial

ICC: índice de comorbilidad de Charlson

IECA: Inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina II

IL: Interleuquina

IMC: índice de masa corporal

IQ: Intervalo intercuartílico

IRE: índice de resistencia a la Eritropoyetina

IY: índice de Youden

K/DIGO: Kidney Disease Improving Global Outcome

K/DOQI: Kidney Disease Outcome Quality Initiative

LDL-c: Colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad

P: Fósforo

PCR: Proteína C reactiva

hs-PCR: Proteína C reactiva alta sensibilidad

n-PCR: Tasa de catabolismo proteico normalizada

PTHi: Paratohormona intacta

rHU-EPO: Eritropoyetina humana recombinante

RR: Riesgo relativo

ROC: Receiver Operating Characteristic

SAA: Amiloide sérico A

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa

TRS: Tratamiento renal sustitutivo

TX: Trasplante renal

1. INTRODUCCIÓN

1.1 PREFACIO

La Enfermedad Renal Crónica representa, al igual que otras enfermedades crónicas con gran prevalencia como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, un importante problema de salud pública.

Afecta al 10% de la población adulta y a más del 20% de los mayores de 60 años. En el año 2013, alrededor de 50.000 personas estaban en tratamiento renal sustitutivo en España. Asociado a la alta incidencia y prevalencia de la Enfermedad Renal Crónica, debemos de tener en cuenta los elevados costes sanitarios que conlleva esta patología, costes puestos en relación con el tratamiento renal sustitutivo y con la elevada morbilidad, con ingresos hospitalarios complejos muy frecuentes. Finalmente son pacientes con una elevada mortalidad fundamentalmente de causa cardiovascular.

Los pacientes con Enfermedad Renal Crónica en estadios avanzados, incluidos en programa de diálisis periódica, presentan una supervivencia global de un 13% a los diez años, todo ello a pesar de los avances técnicos del tratamiento. Esta alta tasa de mortalidad, es debida presumiblemente al hecho de que el 50% de los pacientes tiene una media de tres factores de riesgo cardiovascular y una gran comorbilidad asociada. Por todos estos motivos se acepta hoy que la Enfermedad Renal Crónica constituye una de las principales causas de muerte en el mundo occidental.

En los pacientes en diálisis se han descrito un gran número de factores de riesgo de mortalidad, entre ellos factores tradicionales de riesgo cardiovascular como es la diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia, tabaco y estilo de vida, junto con factores no tradicionales, inherentes a la uremia y al tratamiento dialítico como son la

presencia de toxinas urémicas, anemia, malnutrición, trastornos del metabolismo del calcio-fósforo y cierto grado de inflamación crónica.

Por tanto es necesaria una nueva evaluación de los marcadores cardiovasculares, inflamatorios y nutricionales que son especialmente fuertes predictores de mortalidad y morbilidad en pacientes con Enfermedad Renal Crónica incluidos en programa de diálisis y especialmente en hemodiálisis, que es el procedimiento terapéutico más frecuente en nuestro medio. Esto podría tener importantes implicaciones para la estratificación de riesgo y adoptar las intervenciones terapéuticas oportunas.

1.2 DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es un término genérico que define un conjunto de enfermedades heterogéneas que afectan a la estructura y función renal. Se define como la disminución de la función renal, expresada por un filtrado glomerular (FG) $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ o como la presencia de daño renal de forma persistente durante al menos tres meses^{1,2}.

La publicación, en el año 2002, de las guías K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) por parte de la National Kidney Foundation¹ y posteriores modificaciones con las K/DIGO 2012 (Kidney Disease Improving Global Outcomes)² sobre definición, evaluación y clasificación de la ERC, han supuesto un paso importante en el reconocimiento de esta enfermedad.

Clásicamente la ERC se divide en diferentes estadios según el FG calculado o estimado por diferentes fórmulas (Tabla 1).

Tabla 1.- Categorías de Enfermedad Renal Crónica según el filtrado glomerular

ESTADIO ERC	FILTRADO GLOMERULAR (ml / min / 1,73 m²)	DESCRIPCIÓN
1	≥90	Daño renal con FG normal
2	60-89	Daño renal y ligero descenso del FG
3A	45-59	Descenso ligero-moderado del FG
3B	30-44	Descenso moderado del FG
4	15-29	Descenso grave del FG
5	< 15	Prediálisis
5D	Diálisis	Diálisis

Recientemente, a partir de los resultados de distintos estudios clínicos que incluyen individuos normales, individuos con riesgo de desarrollar ERC y pacientes con ERC, la organización internacional K/DIGO establece una nueva clasificación pronóstica de la ERC basada en estadios de FG y albuminuria². Esta clasificación contempla 6 categorías de riesgo en función del FG y asocia 3 categorías de riesgo según la concentración del cociente Albúmina/Creatinina en orina (Tabla 2).

Tabla 2.- Clasificación compuesta por los riesgos relativos según filtrado glomerular y albuminuria

Pronóstico de ERC por IFR y categorías de Albuminuria: KDIGO 2012				Categorías de Albuminuria Descripción e intervalo		
				A1	A2	A3
				Aumento normal o	Aumento moderado	Aumento Severo
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Categorías de IFR, Descripción y Alcance (mL/min/1,73 m ²)	G1	Normal o elevado	>90			
	G2	Descenso leve	60-89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado-	30-44			
	G4	Descenso severo	15-29			
	G5	Fallo renal	<15			

Los colores mostrarían el riesgo relativo para mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal. Color verde: “bajo riesgo”; Color amarillo: riesgo “moderadamente aumentado”; Color naranja: “alto riesgo”; Color rojo: “muy alto riesgo”.

La ERC es un problema emergente en todo el mundo. En España, según los resultados del estudio EPIRCE (Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España)³, se estima que aproximadamente el 10% de la población adulta sufre de algún grado de ERC, pudiendo llegar al 21% para mayores de 64 años. En pacientes seguidos en atención primaria con enfermedades tan frecuentes como la hipertensión arterial (HTA) o diabetes mellitus (DM) la prevalencia de ERC puede alcanzar cifras del 35-40%⁴.

1.3 PROGRESIÓN DE LA ERC Y TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO

La ERC es un proceso continuo de desarrollo, progresión y aparición de complicaciones. Aunque existen enfermedades renales rápidamente progresivas, la mayoría de las enfermedades evolucionan durante décadas e incluso algunos pacientes apenas progresan durante muchos años de seguimiento. El deterioro progresivo de la función renal, con el consiguiente descenso del FG a cifras inferiores de 15 ml/min/1.73m², requiere valorar y preparar al paciente para el inicio de un tratamiento renal sustitutivo (TRS).

Las diferentes opciones de TRS incluyen hemodiálisis (HD), diálisis peritoneal (DP) y trasplante renal (TX). El TX es el tratamiento de elección en los pacientes con ERC, demostrando una mayor supervivencia⁵, incluso para el grupo de enfermos de mayor edad⁶. Sin embargo, el TX no se encuentra al alcance de todos los pacientes con ERC, existiendo ciertas contraindicaciones absolutas y relativas, si bien es cierto que con el paso de los años son cada vez menos restrictivas.

En los últimos años hemos vivido un aumento en el número de pacientes con ERC tratados con cualquiera de las tres modalidades terapéuticas. La HD se sigue manteniendo como la técnica depurativa más utilizada a excepción de la población pediátrica, donde la diálisis peritoneal supera a la HD, siendo un puente temporal hacia el trasplante.

Según datos del Registro de Diálisis y Trasplante de la Sociedad Española Nefrología⁷, la incidencia de TRS en España durante el año 2013 fue de 124,2 por millón de población. El 79% estaban en HD, un 17% en DP y un 4% habían recibido un TX. Del mismo modo, los datos de prevalencia muestran un incremento del número de

pacientes explicada en parte por la mayor supervivencia de los mismos, siendo actualmente de 1122 por millón de población (51,7% TX, 42,8% HD y 5,5% DP) donde destaca que el 45% de los pacientes son mayores de 65 años.

1.4 FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD Y MORBILIDAD EN HEMODIÁLISIS

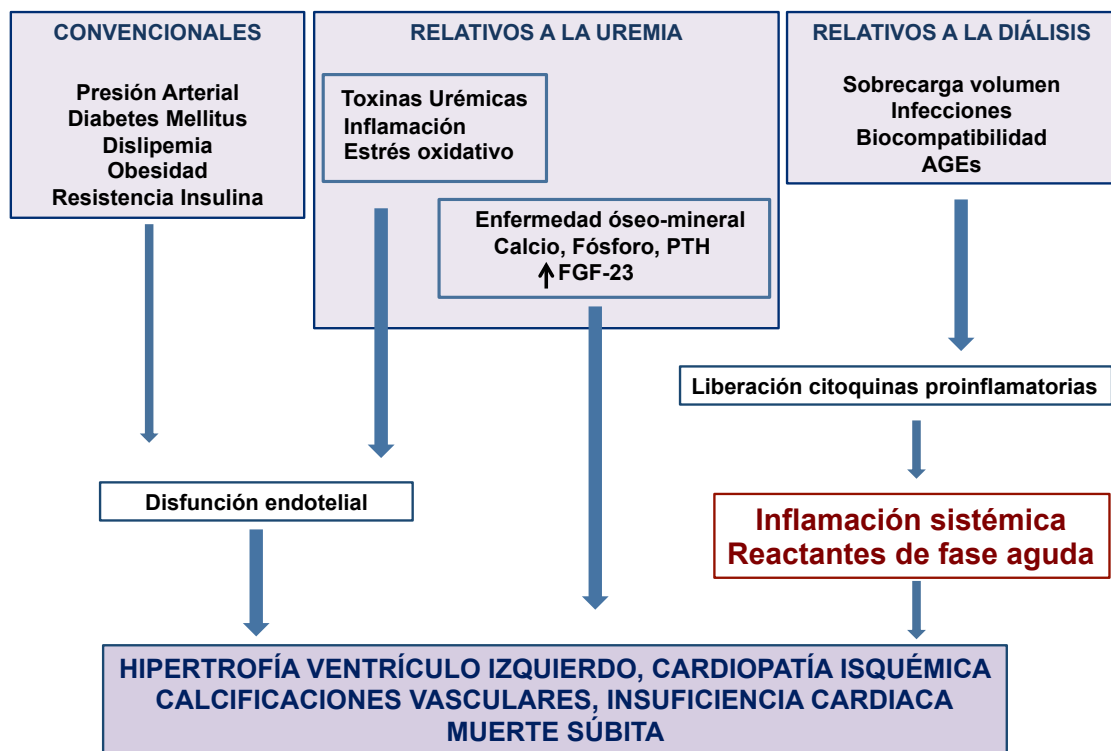
Muchos han sido los avances médicos y tecnológicos en el campo de la HD en estos últimos años. A pesar de ello, los pacientes incluidos en programa de HD presentan una elevada morbilidad y mortalidad comparada con la población general^{8,9}. La mortalidad global bruta en España de pacientes incluidos en TRS en el año 2013 fue de un 25,4% siendo de hasta un 15% para aquellos tratados con HD⁷.

La enfermedad cardiovascular (ECV) constituye la principal causa de muerte en HD ocurriendo en el 40-50% de los pacientes¹⁰. Esto es aún más evidente en pacientes con edades comprendidas entre 25-35 años donde el riesgo de muerte por ECV aumenta hasta 100 veces¹¹. Además la morbilidad cardiovascular es altamente prevalente en los pacientes en HD¹² comprobándose que aproximadamente el 75% de los pacientes tienen hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) diagnosticada mediante ecocardiografía¹³ y hasta un 40% presentan enfermedad coronaria y/o de insuficiencia cardiaca congestiva¹⁴. Es importante enfatizar que la prevalencia de ECV se encuentra incrementada ya en estadios precoces de la enfermedad renal, así el deterioro progresivo de la función renal, constatado por el descenso del FG, se asocia de forma independiente con un mayor riesgo de muerte, eventos cardiovasculares y hospitalizaciones¹⁵.

La mayoría de los pacientes con ERC en un estadio terminal (ERCT) presentan también una alta prevalencia de condiciones comórbidas asociadas, lo cual conlleva un mayor riesgo de muerte que los pacientes sin comorbilidad¹⁶. Aparte de ser un factor pronóstico, la comorbilidad es también un factor de confusión importante, por este motivo es esencial tenerla en cuenta para la realización de estudios epidemiológicos de supervivencia en estos pacientes.

Estudios observacionales realizados en un gran número de pacientes en HD¹⁷ y datos de diferentes registros renales⁸ muestran un aumento creciente de la mortalidad de causa no cardiovascular siendo fundamentalmente de causa infecciosa (10-20%) y por malignidad (5-10%)¹⁸.

La mayor prevalencia de ECV, la presencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales, la existencia de una alta comorbilidad y la aparición de otros factores de riesgo como son factores asociados a la uremia y factores relativos a la diálisis, juegan todos ellos, un papel importante en la elevada morbilidad y mortalidad de estos pacientes¹⁹ (Figura 1).



Modificado de Park SH.²⁰

Figura 1.- Factores de riesgo cardiovascular en hemodiálisis

1.4.1 Factores de riesgo cardiovascular “clásicos”

Los factores de riesgo cardiovascular convencionales son en los pacientes en diálisis similares a los de la población general. Así, DM, HTA, hiperlipidemia y vida sedentaria son frecuentes e incluso más prevalentes en los pacientes con ERCT que en la población general²¹.

La **HTA**, afecta aproximadamente al 80% de los pacientes en HD²² y puede constituir una causa importante de mortalidad en los pacientes de diálisis²³. Sin embargo, los resultados de los estudios epidemiológicos son controvertidos y no siempre se encuentra esta asociación²⁴. Incluso podría existir un mayor riesgo de mortalidad en relación con cifras de presión arterial más bajas²⁵.

Las guías K/DOQI aconsejan un objetivo de presión arterial pre y postdiálisis de <140/90 mmHg y <130/80 mmHg, respectivamente, basado en los objetivos de presión arterial del estudio HOT (Hypertension Optimal Treatment)²⁶ y del estudio MDRD (Modification of Dieta in Renal Disease)²⁷.

La **dislipemia** es común en los pacientes con ERC y las anomalías de las lipoproteínas ya aparecen en estadios tempranos de la pérdida de función renal²⁸. La dislipemia típicamente se caracteriza por elevaciones de los triglicéridos y descenso del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL-c). En pacientes con ERC, los niveles de colesterol no siempre presentan una relación lineal con los eventos cardiovasculares como ocurre en la población general. La guías K/DIGO no recomiendan el tratamiento con estatinas en la prevención de la ECV en pacientes con ERC y altos niveles de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL-c)²⁹.

El **síndrome metabólico** constituye un factor de riesgo cardiovascular y de mortalidad en la población general³⁰. En pacientes en HD la prevalencia del síndrome metabólico y en definitiva, de factores clásicos de riesgo cardiovascular, oscila entre el 30 y el 70 % dependiendo de las series^{31,32}, estando asociado con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y de muerte en estos pacientes³².

El **score de Framingham** el cual incluye edad, género, presión arterial sistólica, hábito tabáquico, colesterol y DM, es un potente predictor de enfermedad cardíaca isquémica³³. Cuando se aplica a pacientes con ERC, diversos estudios, han demostrado que subestima el riesgo cardiovascular en este grupo de pacientes^{34,35}. Esta observación

ha puesto de manifiesto que, en los pacientes urémicos participan otros factores de riesgo “peculiares” o inherentes que no se encuentran en la población general.

1.4.2 Factores de riesgo cardiovascular “inherentes” a la hemodiálisis

Los pacientes incluidos en programa de HD presentan nuevos factores de riesgo cardiovascular, específicos a su condición de ERC, estado urémico y tratamiento con HD. En este sentido, alteraciones en el metabolismo óseo-mineral³⁶, la presencia de anemia^{37,38}, cierto grado de sobrecarga de volumen de forma crónica³⁹, un estado de malnutrición^{40,41}, el aumento en los niveles de homocisteína⁴², el incremento sérico de factores trombogénicos como el fibrinógeno⁴³, la existencia de estrés oxidativo⁴⁴ y la inflamación⁴⁵, factores todos ellos altamente prevalente en estos pacientes, contribuyen a la elevada morbilidad y mortalidad descrita previamente en HD. Además, hay estudios que demuestran que son pacientes con una mayor prevalencia de síndrome de apnea obstructiva del sueño y otros desordenes del sueño que contribuyen a incrementar el riesgo cardiovascular⁴⁶.

1.5 INFLAMACIÓN EN HEMODIÁLISIS

1.5.1 Definición

La inflamación es una respuesta biológica compleja del tejido vascular a un estímulo nocivo como puede ser un agente infeccioso, un daño físico, químico o traumático o a la acción de un antígeno. Es un mecanismo de defensa del organismo para intentar eliminar o combatir dicho estímulo. Requiere una regulación muy precisa, de hecho, tanto deficiencias como excesos en esta respuesta pueden causar morbilidad y mortalidad⁴⁷.

En respuesta al daño tisular se produce el reclutamiento y activación de leucocitos polimorfonucleares y de monocitos en el área afectada. Estas células inician la cascada inflamatoria mediante la producción de una gama diversa de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias que están implicadas en la comunicación autocrina, paracrina y endocrina. Las citoquinas estimulan la producción de reactantes de fase aguda y a través de la vía endocrina, consiguen expandir la respuesta inflamatoria a nivel sistémico⁴⁸.

En el curso natural de la respuesta inmune, las células circulantes inmunocompetentes reconocen el antígeno generando una respuesta inflamatoria rápida y eficaz que limita la agresión. Cuando cesa el estímulo antigénico se detiene la producción de señales proinflamatorias desencadenando una respuesta antiinflamatoria en la que las células inmunocompetentes mueren por apoptosis⁴⁹. Si el estímulo antigénico perdura en el tiempo o la red de control no actúa de manera eficaz, las células inflamatorias prolongan su supervivencia haciendo que la respuesta sea crónica,

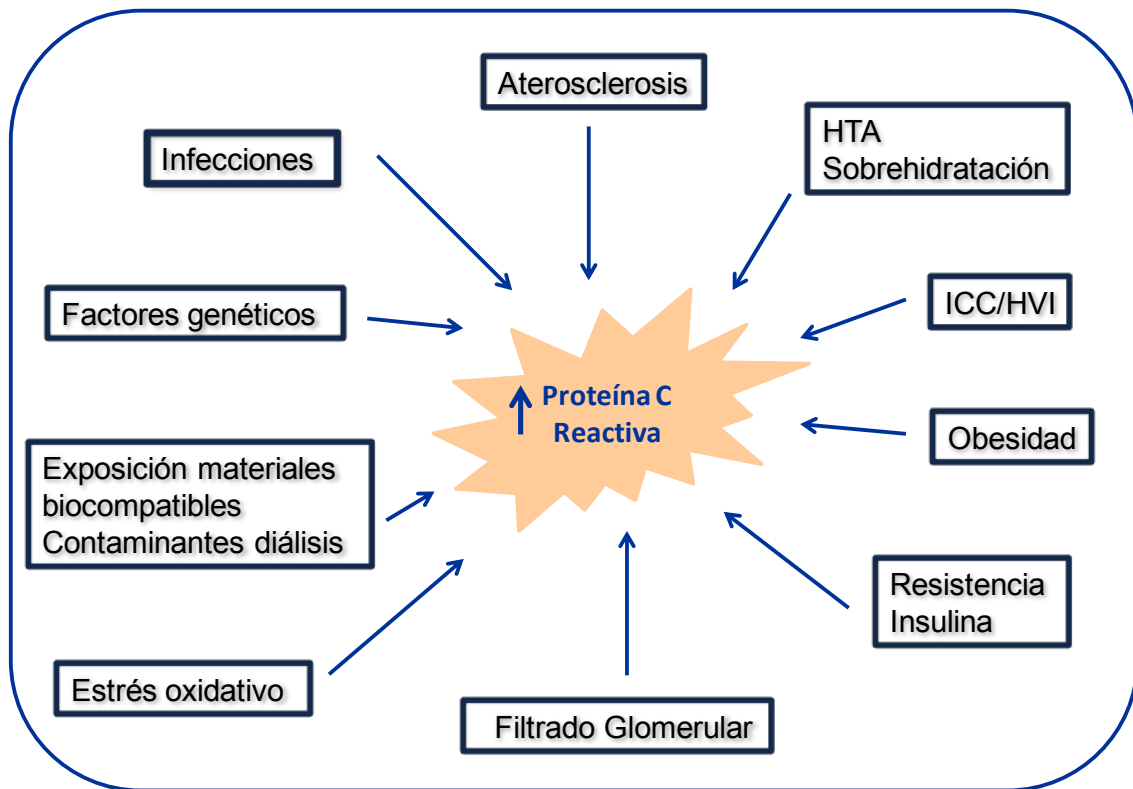
constituyendo un estado inflamatorio crónico que lleva asociado la destrucción celular y tisular con los consiguientes efectos deletéreos en el organismo.

1.5.2 Causas de inflamación

La inflamación constituye un proceso muy prevalente en pacientes con ERC y pacientes incluidos en programa de HD. Entre el 30-60% de los pacientes en HD, pueden tener elevación de los marcadores inflamatorios, dependiendo de las series analizadas^{50,51}.

En la ERC las concentraciones de citoquinas están más elevadas que en personas sanas, esto es debido tanto a un aumento de su producción como a una disminución de su aclaramiento debido al deterioro de función renal.

Aunque las causas relacionadas con la inflamación urémica no han sido totalmente dilucidadas, son muchos y variados los factores que se han relacionado con un aumento en la inflamación sistémica, medida sobre todo por niveles séricos de proteína C reactiva (PCR) en estos pacientes⁵² (Figura 2).



Modificado de Stenvinkel P.⁵³

Figura 2.- Inflamación y Enfermedad Renal Crónica

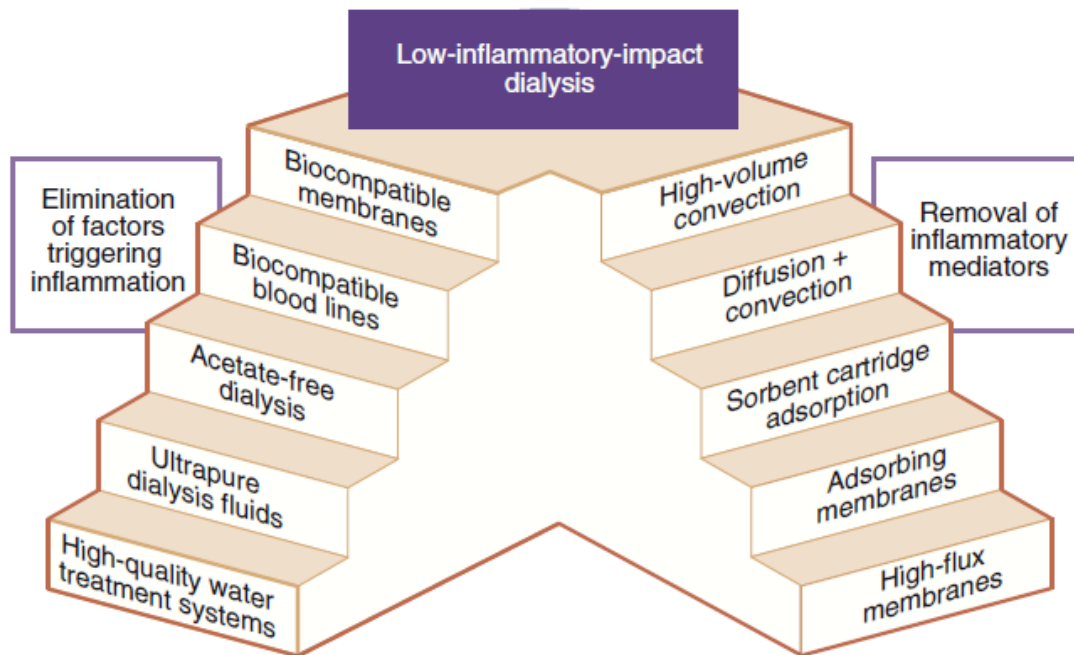
La propia disminución de la función renal parece estar asociada con la inflamación e incluso cambios mínimos en la función renal residual parecen influir en dicha “inflamación urémica”. De hecho se ha demostrado que existe una fuerte relación entre la función renal residual, la inflamación sistémica y la HVI en pacientes de diálisis⁵⁴. La retención tanto de citoquinas⁵⁵ como de productos avanzados de la glicosilación⁵⁶ y otras moléculas pro-oxidantes⁵⁷ contribuyen en un círculo vicioso a facilitar un entorno pro-inflamatorio a medida que disminuye el FG.

Factores relacionados con el paciente como es la presencia de comorbilidad, procesos infecciosos, eventos clínicos intercurrentes (digestivos, exacerbación de enfermedades respiratorias e insuficiencia cardiaca, entre otros) y factores genéticos pueden favorecer al estado inflamatorio crónico de estos pacientes.

En la población general la obesidad se asocia a un aumento de la actividad inflamatoria. Es cada vez más evidente que el tejido adiposo no es sólo un depósito de energía inerte, sino también un órgano endocrino activo que produce varias adipocinas, incluidos la leptina, la resistina, la adiponectina, así como citoquinas proinflamatorias como interleuquina 6 (IL-6) y factor necrosis tumoral alfa (TNF- α)⁵⁸. La obesidad es reconocida como un factor de riesgo de ECV y de varios trastornos metabólicos como la DM tipo II. Además causa daño renal a través de varios mecanismos que incluyen HTA, hiperglicemia, dislipemia, inflamación y aterosclerosis⁵⁹. Dado el impacto que la pérdida de función renal tiene sobre el aclaramiento de las adipocinas, las consecuencias fisiopatológicas del desequilibrio de las mismas, pueden ser mayores en pacientes con ERC que en la población general. Además, el aumento de la masa de grasa corporal es un hallazgo cada vez más frecuente en los pacientes que comienzan diálisis⁶⁰ pudiendo favorecer todo ello un estado crónico inflamatorio.

La sobrehidratación, una complicación muy frecuente en la ERC es otro causante del estado pro-inflamatorio, al facilitar la translocación bacteriana en pacientes con edema intestinal severo⁶¹.

Existen numerosos estudios que relacionan la técnica de HD con la inflamación. La interacción de los monocitos circulantes con las membranas no-biocompatibles, el contacto de la sangre circulante con soluciones de diálisis no estériles, el uso de agua no ultrapura, el exceso de transporte convectivo, y la frecuencia y duración de la diálisis, son todos ellos factores contribuyentes al proceso inflamatorio⁶² (Figura 3). Sin embargo, no deben ser factores fundamentales en la iniciación de esta respuesta inflamatoria dado que los pacientes con ERC estadio 5, que aun no han iniciado TRS, ya presentan niveles elevados de marcadores inflamatorios⁶³.



Modificado de Santoro A.⁶²

Figura 3.- Inflamación y el proceso de la hemodiálisis

Finalmente, otras causas importantes de inflamación en la población en diálisis, son los pacientes portadores de injertos renales no funcionantes, que no han sido sometidos a trasplantectomía tras su retorno a HD⁶⁴ y pacientes con fistulas arteriovenosas protésicas, no funcionantes con datos de infección oculta⁶⁵.

La Tabla 3 muestra las principales causas de inflamación en HD.

Tabla 3.- Causas de inflamación en hemodiálisis

FACTORES RELACIONADOS CON EL PACIENTE
<ul style="list-style-type: none">• Enfermedad subyacente• Comorbilidad, Enfermedad vascular periférica• Estrés oxidativo• Metabolismo Calcio-Fósforo y PTH• Infecciones<ul style="list-style-type: none">• Helicobacter pylori• Chlamydia Pneumoniae• Periodontitis• Tuberculosis y otras• Acceso vascular• Inmunológicos<ul style="list-style-type: none">• Genéticos• Trasplantes no funcionantes• Anemia• Insuficiencia Cardíaca• Obesidad• Tumores• Sobrehidratación• Vida sedentaria
FACTORES RELACIONADOS CON LA HEMODIÁLISIS
<ul style="list-style-type: none">• Activación del complemento• Biocompatibilidad del dializador• Exposición a endotoxinas y a otras causas del dializado activadoras de citocinas• Sustancias pirógenas del líquido de diálisis

Modificado de Jofré R.⁵²

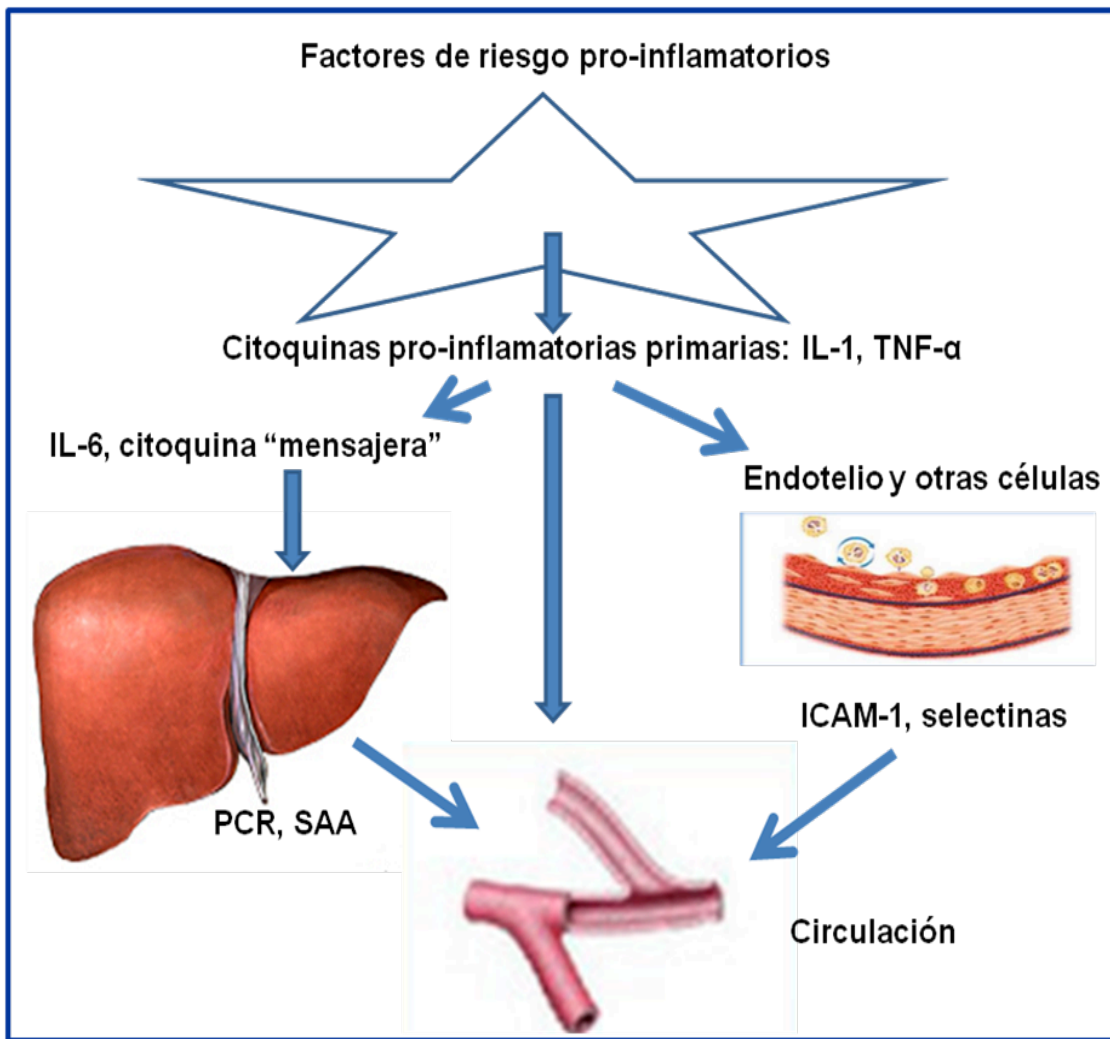
1.5.3 Marcadores biológicos de inflamación

1.5.3.1 Concepto. Tipo de marcadores biológicos

Un marcador biológico o biomarcador se define como " una característica que es objetivamente medible y evaluada como un indicador de los procesos normales biológicos, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica objetiva". En definitiva, es una proteína medida en la sangre cuya concentración refleja la presencia y/o la gravedad de un estado de enfermedad.

El biomarcador ideal debe ser preciso, reproducible, medible a un coste razonable y debe añadir información pronóstica relevante por encima de la proporcionada por factores de riesgo convencionales²⁰.

Los conocimientos fisiopatológicos de la inflamación proporcionan objetivos potenciales de diferentes moléculas que pueden ser medidas. Así, es posible determinar citoquinas pro-inflamatorias como es interleucina-1 (IL-1), TNF- α , moléculas de adhesión como la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y selectinas; citoquinas con efecto a nivel hepático como es la IL-6 o los productos resultantes de la estimulación hepática, tales como amiloide sérico A (SAA), PCR y otros reactantes de fase aguda. Por último, pueden ser evaluados otros indicadores de la respuesta celular a la inflamación, como es el recuento elevado de leucocitos (Figura 4).



Modificado de Pearson T.⁶⁶

Figura 4.- Cascada inflamatoria

La comprensión de la cascada inflamatoria permite considerar una serie de marcadores inflamatorios como predictores potencialmente útiles de ECV. Estos marcadores, sin embargo, pueden no ser útiles en el ámbito clínico a menos que posean características adicionales. Estas incluyen: (a) la capacidad de estandarizar el ensayo y controlar la variabilidad de la medición; (b) la independencia de los factores de riesgo

establecidos; (c) la asociación con ECV en estudios observacionales y ensayos clínicos; (d) la presencia en la población normal para guiar la interpretación de los resultados; (e) la capacidad de mejorar la predicción general más allá de los factores de riesgo tradicionales; (f) la generalización de los resultados a diversos grupos de población; y (g) el coste de su realización.

Un número considerable de estudios han examinado la asociación entre inflamación y ECV mediante la medición de una variedad de marcadores séricos. Sólo algunos de estos biomarcadores, sin embargo, son actualmente utilizables en la práctica clínica, tras el examen de la estabilidad del marcador, la disponibilidad comercial, la estandarización de los ensayos para permitir la comparación de resultados y la precisión del marcador medido por el coeficiente de variación.

La Tabla 4 resume las diferentes moléculas disponibles en la actualidad como marcadores inflamatorios.

Tabla 4.- Marcadores inflamatorios de potencial uso clínico

Marcador	Estabilidad	Disponibilidad	Normas WHO disponibles	Coefficiente Variación
Moléculas adhesión solubles E-selectina, P-selectina, ICAM-1	Inestable (excepto congelado)	Limitada	No	CV < 15%
Citoquinas IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α	Inestable (excepto congelado)	Limitada	Si	CV < 15%
Reactantes de fase aguda Fibrinógeno	Inestable (excepto congelado)	Mayoría	Si	CV < 8%
SAA	Estable	Limitada	Si	CV < 10%
PCR	Estable	Mayoría	Si	CV < 10%
Leucocitos	Estable	Mayoría	Si	CV < 3%

Modificado de Pearson T.⁶⁶

1.5.3.2 Proteína C Reactiva

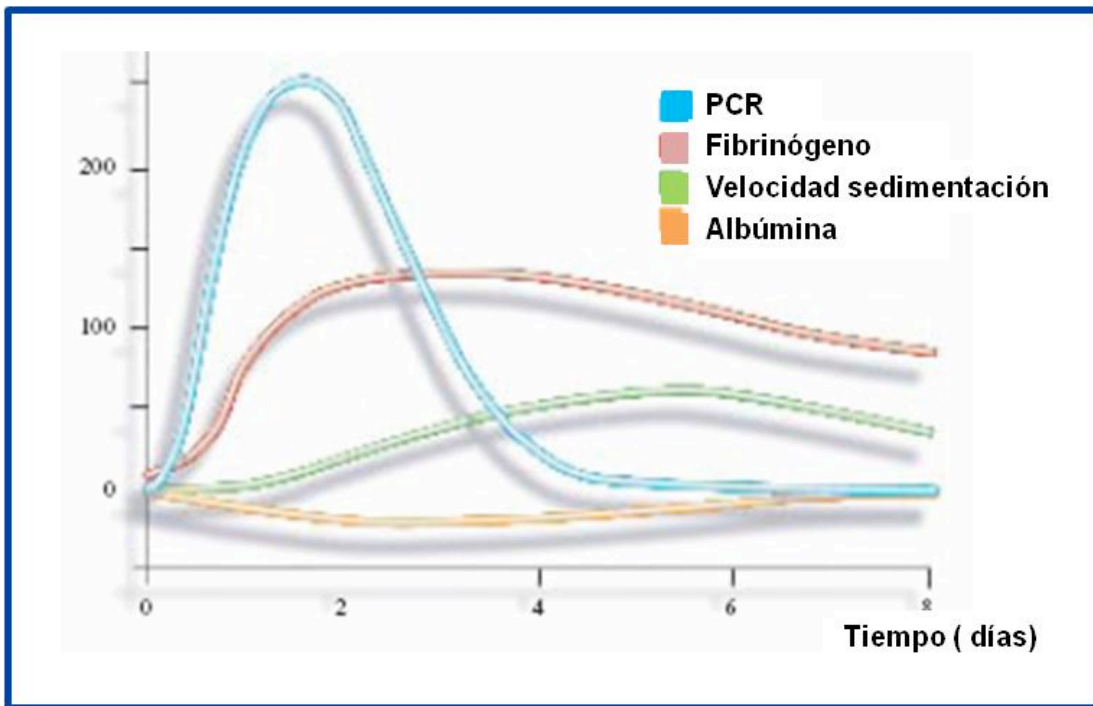
La PCR, llamada así por su capacidad de precipitar el polisacárido C del *Streptococcus pneumoniae* en presencia de calcio, fue la primera proteína de fase aguda descrita. Es el prototipo de reactante de fase aguda, aumentando sus niveles de forma importante en respuesta a un proceso inflamatorio. Pertenece junto con el amiloide sérico P y la pentraxina 3, a la familia de las pentraxinas, proteínas sintetizadas por el hígado y por los adipocitos en respuesta a moléculas inflamatorias llamadas citoquinas. Durante el proceso inflamatorio los macrófagos y monocitos sintetizan citoquinas, fundamentalmente IL-6, IL-1 beta, TNF α e interferón gamma, las cuales estimulan la síntesis de proteínas de fase aguda por parte de los hepatocitos, siendo la

IL-6 el principal inductor⁶⁷. Estas citoquinas también suprimen la síntesis de albúmina y transferrina por parte del hígado⁶⁸.

Una función importante de la PCR es su capacidad para unirse a la fosfocolina permitiendo de este modo el reconocimiento tanto de patógenos extraños que presentan esta molécula, como de componentes de fosfolípidos de las células dañadas. La PCR puede activar el sistema del complemento y unirse a las células fagocíticas a través de los receptores Fc, lo que sugiere que puede iniciar la eliminación de los patógenos y las células diana por la interacción con sistemas efectores de la inflamación, tanto humorales como celulares⁶⁹. La rapidez de la respuesta de la PCR, en contraste con la respuesta inmune adaptativa, más lenta, representada por la producción de anticuerpos, indica que la PCR es un componente de la respuesta inmune innata⁷⁰.

De todos los reactantes de fase aguda y marcadores de inflamación vascular del plasma, la PCR es el marcador de riesgo cardiovascular más utilizado gracias a su reproducibilidad, bajo coste, disponibilidad en la mayoría de laboratorios, CV relativamente bajos y mínimas variaciones diurnas⁶⁶.

Dependiendo de la severidad del estímulo inflamatorio, los niveles de PCR pueden llegar a aumentar hasta 500 veces sobre su valor normal. Típicamente aumentan a las 6-8 horas tras la injuria alcanzando el pico a las 24 horas y tiene una vida media prolongada, de 19 horas⁴⁸, lo cual permite que pueda ser fácilmente detectada en sangre. Comparada con otros reactantes de fase aguda como fibrinógeno, albúmina o la velocidad de sedimentación, la PCR es el marcador cuyos niveles aumentan más rápidamente y de forma más importante⁷¹ (Figura 5).



Modificado de Pepys MB.⁷¹

Figura 5.- Reactantes de fase aguda

Es importante tener en cuenta que no existe una uniformidad en las unidades que debe ser medida. Algunos laboratorios utilizan concentraciones en mg/dl y otros emplean mg/L. Las determinaciones estándares generalmente emplean mg/dl, pero determinaciones utilizando métodos de alta sensibilidad, referida como PCR alta sensibilidad (hs-PCR) normalmente utilizan como unidad de medida mg/L. Un grupo de trabajo del Center Disease Control/American Heart Association, reunido en el año 2002, determinó que los resultados de la hs-PCR deben ser expresados en mg/L, si bien, esta recomendación presenta un bajo nivel de evidencia (C)⁶⁶.

Se ha descrito una gran variabilidad inter-individual en los niveles de PCR, puesta en relación con factores demográficos como son la edad, género y raza⁷² y con la comorbilidad asociada⁷³. Asimismo, existe una variabilidad intra-individual asociada a la presencia de eventos intercurrentes y a la respuesta dinámica del sistema inmunológico⁷⁴.

Según los niveles séricos de PCR se pueden clasificar a los pacientes en tres categorías de riesgo de padecer un proceso inflamatorio y/o infeccioso: pacientes con bajo riesgo, si los niveles de PCR son inferiores a 1 mg/L, pacientes con riesgo medio si los niveles oscilan entre 1-3 mg/L y pacientes con alto riesgo si los niveles de PCR son superiores a 3 mg/L, valores que corresponden de forma aproximada a los terciles de la población general adulta⁶⁶.

La ERC generalmente se asocia a niveles de PCR superiores a 3 mg/L⁷⁵, pero no existe un claro acuerdo para definir un estado de inflamación asociado a la uremia en términos de niveles de PCR. Los diferentes estudios establecen como punto de corte, valores que oscilan entre 5-10 mg/L^{76,77}, sugiriendo un punto de corte pragmático para los niveles de PCR en los pacientes en HD en torno a 5 mg/L, sin embargo este valor no está consensuado por ninguna guía clínica y dadas las diferencias étnicas y culturales de muchos países, no es extrapolable a todas las poblaciones de diálisis.

Los pacientes en HD presentan una variabilidad intra-individual e inter-individual en los niveles de PCR, mayor aún que la población general. La presencia de infecciones transitorias, la existencia de alta comorbilidad asociada y el estímulo intermitente de la diálisis podrían justificar esta variabilidad. La realización de una única determinación basal de PCR podría estar infravalorando el riesgo de muerte en estos pacientes y ser insuficiente para la toma de decisiones y la práctica clínica del día

a día. En cambio, la monitorización regular de los valores de PCR puede ayudar a identificar complicaciones subyacentes que requieran un rápido tratamiento, a controlar la presencia de contaminaciones en el agua o líquido de diálisis, a controlar el estatus del acceso vascular y finalmente a la optimización de los protocolos y dosis de diálisis.

No obstante, existe controversia sobre la realización de una única determinación basal de PCR^{40,77-79} o si tendría mayor poder predictivo la realización de medidas repetidas en el tiempo teniendo en cuenta la variabilidad descrita anteriormente^{76,80-82}.

En esta monitorización, los pacientes más interesantes son aquellos que presentan una elevación persistente, silente, de los niveles de PCR entre 5-50 mg/L. A estos pacientes, debería realizárseles un estudio clínico exhaustivo, independientemente de la existencia o no de sintomatología, para estudiar las posibles causas de dicha inflamación. Es recomendable una segunda determinación de la PCR dos semanas después del primer resultado para descartar procesos transitorios y reducir la variabilidad biológica de la PCR.

Aquellos pacientes que presentan una rápida elevación de la PCR a valores superiores a 50 mg/L deberían ser estudiados en profundidad para detectar la existencia de una infección activa o procesos clínicos importantes. Las elevaciones persistentes o el incremento en los niveles de PCR indican que estamos ante un paciente en alto riesgo de morir y se deben hacer todos los esfuerzos posibles para encontrar las causas de dicha elevación.

La Tabla 5 muestra las principales causas de aumento de PCR y su monitorización.

Tabla 5.- Monitorización de la Proteína C Reactiva

PCR 5-50 mg/l (elevación lenta o PCR persistentemente elevada)
<ul style="list-style-type: none">• Injerto renal no funcionante• Infección silente “encapsulada” de la FAV• Uropatía obstructiva• Émbolos de colesterol• Enfermedad arterial periférica• Isquemia cardiaca silente• ICC• Ulceras isquémicas, arteriales o venosas• Enfermedad inflamatoria intestinal• Inflamación periodontal• Artritis• Hepatitis• Cirugía reciente
PCR > 50 mg/l (Infección aguda)
<ul style="list-style-type: none">• Sepsis• Endocarditis, discitis, osteomielitis.• Vasculitis• Cáncer (recaída o de novo)

Modificado de Carrero JJ. ⁸³

1.5.3.3 Otros marcadores de inflamación: Interleuquina-6, Fibrinógeno, Ferritina y Leucocitos

La **IL-6**, citoquina pro-inflamatoria, es considerada clave en el proceso de inflamación. Es sintetizada localmente en el área de daño o de infección por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos. Su liberación está inducida por la IL-1 y se incrementa en respuesta al factor de TNF- α . Interviene en la producción

de inmunoglobulinas, en la diferenciación de linfocitos B, activa a los linfocitos T citotóxicos, células plasmáticas y modula la hematopoyesis. Sus niveles aumentan rápidamente, típicamente a las 1,5-3 horas después del estímulo. Constituye el más poderoso inductor de la síntesis de reactantes de fase aguda por parte del hígado. Estimula la síntesis de PCR y SAA y suprime la síntesis de albúmina y transferrina, por ello se ha sugerido que esta citoquina desempeña un papel fundamental en la patogénesis de la desnutrición y de la aterosclerosis en la población en diálisis.

Diferentes estudios han mostrado que, en los pacientes en HD, sus niveles son un fuerte predictor de mortalidad de cualquier causa, incluida la mortalidad cardiovascular, siendo superior a otras citoquinas⁸⁴⁻⁸⁷. El mayor inconveniente que presenta es que es un marcador difícil de medir en la práctica clínica, muy inestable, con disponibilidad limitada por los diferentes laboratorios, menos preciso que otros marcadores y puede estar influenciado por la actividad física. Por este motivo, su utilización se limita fundamentalmente al campo de la investigación y menos a la práctica clínica diaria.

El **Fibrinógeno** (también denominado factor I) es una proteína sintetizada en el hígado que cumple una función muy importante en la cascada de la coagulación. Circula en el plasma a una concentración de aproximadamente 200-400 mg/dl, con una vida media de cuatro días y una tasa de catabolismo de aproximadamente el 25%/día. Constituye un predictor establecido de eventos cardiovasculares en la población general⁸⁸. El nivel plasmático de esta proteína está influenciado por varios factores de riesgo convencionales, como es el tabaquismo, HTA y DM⁸⁹ y por factores de riesgo

emergentes como es la inflamación⁹⁰. Niveles más elevados de fibrinógeno constituyen un hallazgo común en los pacientes con ERC⁹¹, observándose en diversos estudios transversales, una asociación entre fibrinógeno y muerte súbita e infarto de miocardio^{92,93}. Por tanto, constituye un factor de riesgo independiente de mortalidad global y cardiovascular en pacientes con ERCT⁴³.

La **Ferritina** sérica es una proteína que se une con el hierro siendo su función la de almacenar hierro en el organismo y liberarlo de manera controlada. Es considerada en la actualidad como la principal prueba para detectar estados de deficiencia o de sobrecargas de hierro corporal. Las concentraciones séricas oscilan entre 40 a 200 ng/mL en sujetos normales. Además, forma parte de los reactantes de fase aguda cuyos niveles aumentan en enfermedades hepáticas, infección, inflamación y malignidad. La síntesis y liberación de ferritina por las células hepáticas está directamente estimulada por citoquinas inflamatorias como es IL-1 y TNF- α ⁹⁴.

En los pacientes en HD una ferritina sérica elevada puede no ser indicador óptimo de “aumento de las reservas de hierro”. Al ser un reactante de fase aguda, su elevación puede estar en relación con un proceso inflamatorio o tumoral⁹⁵, con un estado de malnutrición⁹⁶, así como a una resistencia a la eritropoyetina humana recombinante (rHu-EPO)⁹⁷. Hay trabajos que muestran que, en pacientes en HD, la ferritina sérica se correlaciona con los índices de hospitalización y es un fuerte predictor de la frecuencia y días de hospitalización y puede ser un marcador de mortalidad⁹⁸.

En la era de rHu-EPO, cuando muchos pacientes en HD están recibiendo dosis generosas de hierro por vía intravenosa, el aumento de la ferritina sérica es un hallazgo aún más desconcertante para el clínico. Además, la administración de hierro intravenoso puede liberar hierro libre que podría reaccionar con peróxido de hidrógeno y generar radicales libres. Esto se traduce en un aumento en los niveles de los productos de oxidación avanzada los cuales se relacionan con los niveles de PCR⁹⁹ y con el espesor de la íntima-media de la arteria carótida común¹⁰⁰. Por ello, el tratamiento con hierro intravenoso se podría considerar como un factor inflamatorio adicional así como un factor de riesgo para la aterosclerosis en pacientes en HD.

El **recuento de leucocitos**, especialmente el aumento de los mismos, se ha encontrado que se correlaciona con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular en varones de edad avanzada¹⁰¹ y después de un infarto de miocardio¹⁰² siendo considerado un biomarcador de aterosclerosis¹⁰¹. Alternativamente, el descenso de linfocitos se ha asociado con una mayor mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y se ha identificado como un signo de mal pronóstico en pacientes con enfermedad coronaria¹⁰³.

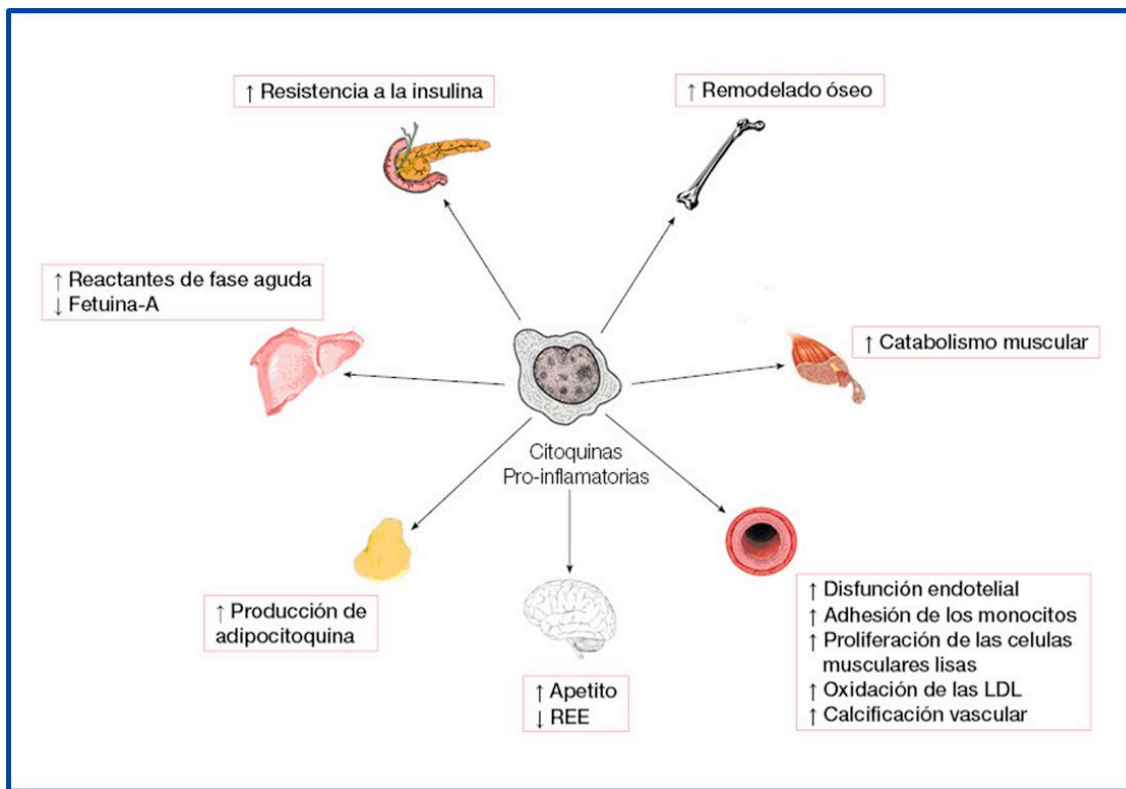
En los pacientes en diálisis, diferentes estudios han mostrado una asociación entre el recuento de leucocitos y mortalidad. Así, el aumento de neutrófilos junto con el descenso de linfocitos, ambos marcadores de inflamación y nutrición, constituyen un predictor independiente del incremento del riesgo de mortalidad en estos pacientes¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. Incluso hay estudios que encuentran una relación entre el fallo del acceso vascular para HD y los niveles de leucocitos, indicando que la inflamación crónica e hiperplasia

intimal puede favorecer la progresión de la estenosis del acceso vascular y consiguiente fallo del mismo¹⁰⁷.

En conclusión, no existe un enfoque uniforme para evaluar el marcador sérico que mejor nos diagnostica el grado de severidad de la inflamación en individuos con ERC. Desde un punto de vista clínico y práctico, marcadores como la PCR son fiables y fáciles de medir en la mayoría de laboratorios, siendo el biomarcador más utilizado y aunque la IL-6 juega un papel clave en la fisiopatología de la inflamación, su determinación queda fundamentalmente relegada a la investigación clínica.

1.5.4 Consecuencias de la inflamación

La naturaleza pleiotrópica de las citoquinas pro-inflamatorias afecta al desarrollo de diversas complicaciones concurrentes en la ERC, como es el síndrome malnutrición-inflamación-ateromatosis y las calcificaciones vasculares (Figura 6).



Modificado de Carrero JJ.⁸³

Figura 6.- Consecuencias de la inflamación en la Enfermedad Renal Crónica

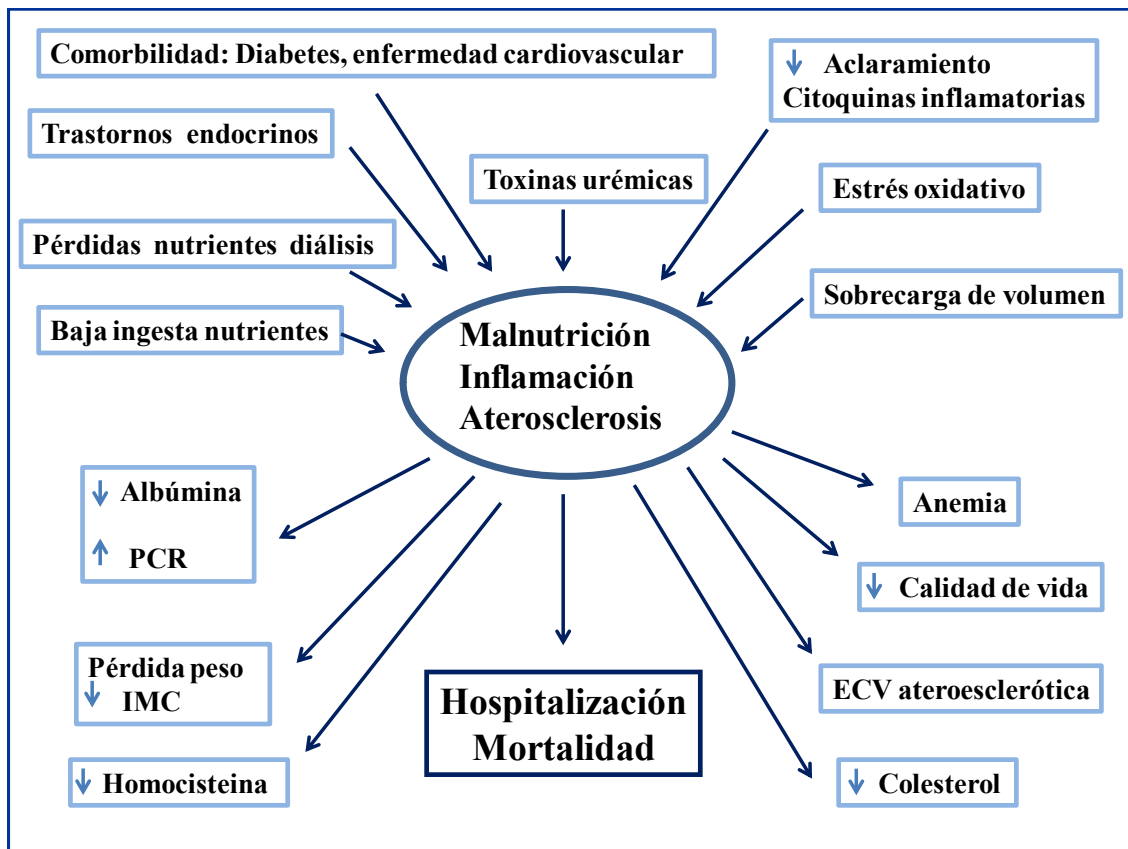
1.5.4.1 Síndrome de Malnutrición-Inflamación-Aterosclerosis

El síndrome de Malnutrición-Inflamación-Aterosclerosis es un complejo síndrome metabólico de carácter multifactorial, tanto en sus causas como en sus consecuencias. Se caracteriza por la presencia concurrente de pérdida de masa muscular (asociada o no a anorexia), pérdida de peso y/o masa grasa junto con inflamación y aterosclerosis¹⁰⁸.

Este síndrome no es exclusivo de la ERC sino que está presente en un amplio espectro de enfermedades en las que la inflamación crónica constituye un común

denominador, como la tuberculosis, la insuficiencia cardiaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el cáncer o la sepsis.

La Figura 7 muestra una representación esquemática de las causas y consecuencias del síndrome Malnutrición-Inflamación-Aterosclerosis.



Modificado de Kalantar-Zadeh⁴¹

Figura 7.- Causas y consecuencias del síndrome Malnutrición-Inflamación-Aterosclerosis

La *malnutrición calórico-proteica* es un problema muy frecuente en los pacientes en HD pudiendo llegar a afectar al 50% de los pacientes¹⁰⁹. Constituye junto a la inflamación, los factores de riesgo cardiovascular no tradicionales más potentes por favorecer el desarrollo de aterosclerosis⁴¹.

Las principales causas de malnutrición en HD son:

- a) Ingesta inadecuada de nutrientes: Anorexia, restricciones dietéticas
- b) Pérdidas de nutrientes durante la diálisis: a través de las membranas de diálisis, pérdidas peritoneales
- c) Hipercatabolismo causado por otras patologías: DM, ECV, infección, sepsis, inflamación
- d) Hipercatabolismo asociado al tratamiento de diálisis
- e) Trastornos endocrinos asociados a la uremia: resistencia a la insulina, hiperparatiroidismo, resistencia a la hormona del crecimiento
- f) Acidemia con acidosis metabólica
- g) Pérdidas de nutrientes por pérdidas sanguíneas.

La inflamación juega un papel fundamental, así a medida que los niveles de IL-6 y TNF- α aumentan en los enfermos de diálisis, el apetito empeora¹¹⁰. Por otro lado, la masa muscular está inversamente correlacionada tanto con la IL-6 como con la PCR en los pacientes en HD, incluso tras corregir por edad y género¹¹¹. La activación de citoquinas durante la diálisis también se ha asociado con un aumento en el catabolismo proteico del músculo¹¹².

La *albúmina sérica* es un marcador del estado nutricional en pacientes con ERCT¹¹³ y sus niveles se asocian con mayor mortalidad de cualquier causa, incluida la mortalidad cardiovascular^{40,114,115}. Aunque la albúmina es un índice del estado nutricional, su generación, distribución y eliminación está afectada por otros factores no nutricionales como son, el estado de hidratación, la permeabilidad capilar, las pérdidas urinarias y en diálisis, la presencia de infección, de inflamación y tumores. La albúmina constituye un reactante de fase agudo negativo, así ante un estímulo inflamatorio, la IL-6 suprime la síntesis de albúmina y transferrina. En consecuencia, hay estudios que muestran una correlación entre valores séricos de albúmina y niveles de marcadores inflamatorios como es la PCR¹¹⁶ y la IL-6¹¹⁷. Así, en teoría, la hipoalbuminemia puede reflejar tanto el estado nutricional como el inflamatorio en pacientes con ERC. La hipoalbuminemia puede tardar varias semanas en desarrollarse, todo ello debido a su vida media larga, frente al aumento rápido y agudo de la PCR lo cual puede conllevar un retraso en el inicio del tratamiento. Por ello es importante analizar la relación entre PCR y albúmina como factores de riesgo de muerte y estudiar la posible correlación entre ambos factores.

La *prealbúmina o transtiretina* es una proteína con una vida media más corta que la albúmina y por tanto puede dar una información "instantánea" del estado nutricional. Cuando la IL-6 estimula la síntesis de PCR y SAA por parte del hígado, también produce una inhibición en la síntesis de albúmina, transferrina y prealbúmina, por tanto, sus niveles disminuyen no solo en la malnutrición sino también en la inflamación. Algunos estudios la consideran como el mejor predictor nutricional de supervivencia en pacientes con ERCT^{118,119}.

La *aterosclerosis* es un proceso multifacético el cual puede ser iniciado por varios “insultos” sobre el endotelio vascular. La inflamación crónica puede contribuir a acelerar la aterosclerosis¹²⁰. En la población general, se ha demostrado que marcadores de inflamación como el aumento de PCR, es más fuerte predictor de eventos cardiovasculares que el aumento de LDL-c¹²¹. Las citoquinas pro-inflamatorias (como IL-6 y TNF- α) y reactantes de fase aguda como PCR y fibrinógeno pueden participar en este proceso¹²². Por tanto, al menos en virtud de su componente inflamatorio, el síndrome MIA predispone a los pacientes en HD a la ECV aterosclerótica.

El proceso inflamatorio puede promover la proliferación y la infiltración de células inflamatorias, sobre todo linfocitos T y macrófagos derivados de monocitos, en la capa íntima de pequeñas arterias, incluyendo las arterias coronarias con posterior acumulo de lípidos, proliferación de células de músculo liso y así conducir a la aterosclerosis y estenosis con la consiguiente enfermedad vascular e isquemia tisular¹²⁰. Además, la disfunción endotelial la cual es muy frecuente en pacientes con ERCT, parece ser la lesión inicial de la aterosclerosis, produciendo un aumento de la adhesividad del endotelio a leucocitos y plaquetas así como de su permeabilidad, induciendo propiedades anticoagulantes y favoreciendo la síntesis de moléculas vasoactivas, citoquinas y factores de crecimiento. Entre las posibles causas de disfunción endotelial que conducen a aterosclerosis se incluyen HTA, DM, moléculas LDL-c modificadas, radicales libres causados por el tabaco, alteraciones genéticas, aumento de homocisteína, e infecciones por microorganismos como herpes virus o *Chlamydia pneumoniae*¹²⁰. Asimismo, la disfunción endotelial se asocia de forma importante a la inflamación¹²³.

Inflamación y aterosclerosis acelerada también pueden estar asociadas de forma indirecta por el **estrés oxidativo**, el cual ha sido reconocido como un factor importante de disfunción endotelial y desarrollo de aterosclerosis. En efecto, diferentes estudios sugieren que los pacientes con ERCT presentan un incremento del estrés oxidativo. Esto parece ser debido a múltiples factores que incluyen un aumento de la producción de sustancias del metabolismo oxidativo (sustancias reactivas del oxígeno generadas por los leucocitos activados, metales de transición y otras toxinas de diferente peso molecular) y a una disminución de las defensas antioxidantes¹²⁴. También influye el uso de dializadores con membranas poco biocompatibles y la pureza del agua de diálisis¹²⁵. Este incremento del estrés oxidativo, favorece la disfunción endotelial así como el desarrollo de inflamación y como consecuencia final, el desarrollo de aterosclerosis (Figura 8).

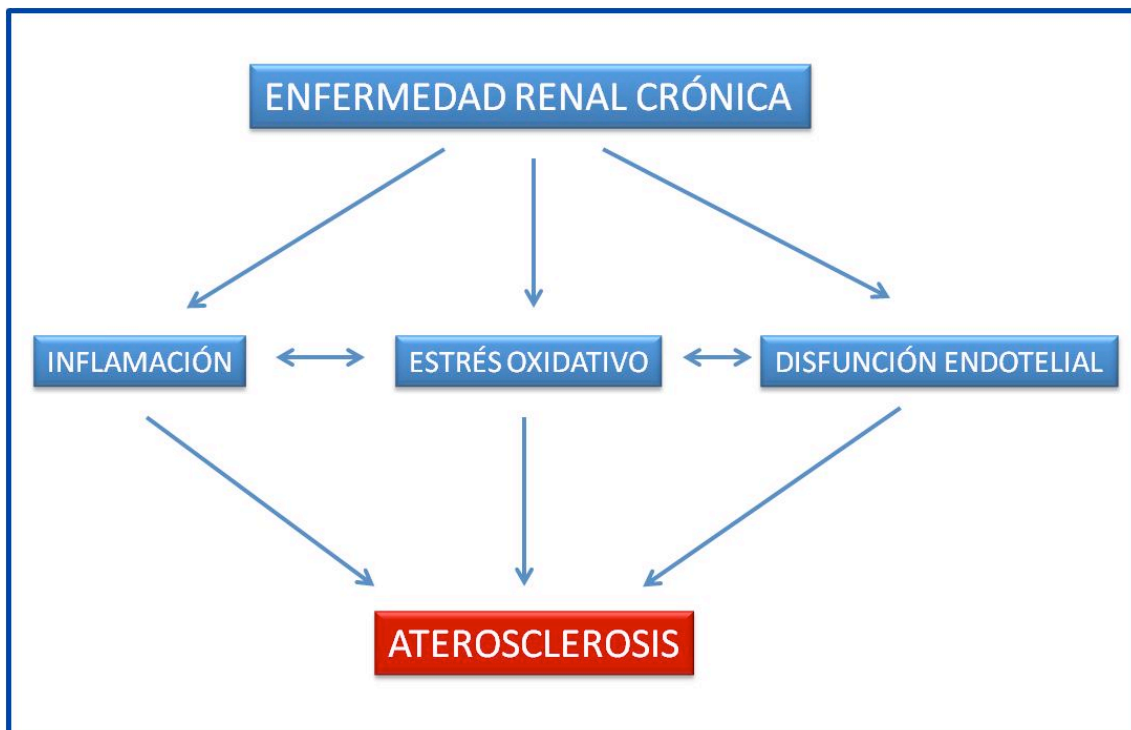


Figura 8.- Relación Inflamación-Aterosclerosis

El estrés oxidativo tiene relevancia clínica cuando la producción de oxidantes excede a la capacidad antioxidante de las células de los distintos tejidos. Cuando esto ocurre da lugar a la oxidación de importantes macromoléculas como son las proteínas, lípidos, carbohidratos y el DNA celular. Para medir el estrés oxidativo en distintos estados como la uremia, existen determinados biomarcadores (LDL-oxidada, aldehídos, isoprostanos y homocisteína) y se ha podido demostrar como en la ERC existe una elevación de estos con respecto al resto de la población¹²⁶. Por otro lado, junto al acumulo de agentes oxidantes en la uremia se une un descenso de los niveles de thiol, un potente antioxidante intracelular muy relevante en la patología cardiovascular¹²⁷.

Se desconoce si la respuesta inflamatoria es un epifenómeno que acompaña a la enfermedad aterosclerótica establecida o los distintos reactantes de fase aguda están involucrados en el inicio y/o progresión de la aterosclerosis. Existe una correlación positiva entre los niveles de PCR séricos y la peroxidación lipídica (medida con los niveles de ácido tiobarbitúrico) asociado a una correlación negativa con los niveles de agentes antioxidantes¹²⁴. Estas observaciones sugieren una importante relación fisiopatológica entre marcadores de inflamación y de estrés oxidativo en los pacientes en HD como mediadores directos de la patología cardiovascular acelerada que presentan los pacientes urémicos.

1.5.4.2 Calcificación vascular

La calcificación vascular puede interpretarse, al menos en parte como una consecuencia de la inflamación sistémica. De hecho, el TNF- α induce la mineralización de las células vasculares y estudios “*in vitro*” de cultivos de células vasculares con monocitos y/o macrófagos (fuente de la mayor parte de las citoquinas) han mostrado cómo dicha mineralización se ve acelerada¹²⁸. Mediadores de la calcificación ósea y vascular como la osteoprotegerina y la fetuina-A se asocian al estatus inflamatorio de los enfermos en diálisis y predicen el riesgo de mortalidad únicamente en presencia de una inflamación sistémica de base¹²⁹. La osteoprotegerina aumenta la síntesis de moléculas de adhesión en el endotelio¹³⁰ y las citoquinas pro-inflamatorias inhiben los niveles circulantes de fetuina A en ERC¹³¹. El depósito de cristales de fosfato cálcico en la íntima arterial (proceso *sine qua non* de la calcificación) interactúa con los macrófagos activados induciendo un estado pro-inflamatorio mediante la vía de la proteína C quinasa y la MAP-quinasa¹³². Todo esto puede implicar que la inflamación sea causa y a la vez consecuencia de la calcificación vascular en un círculo vicioso.

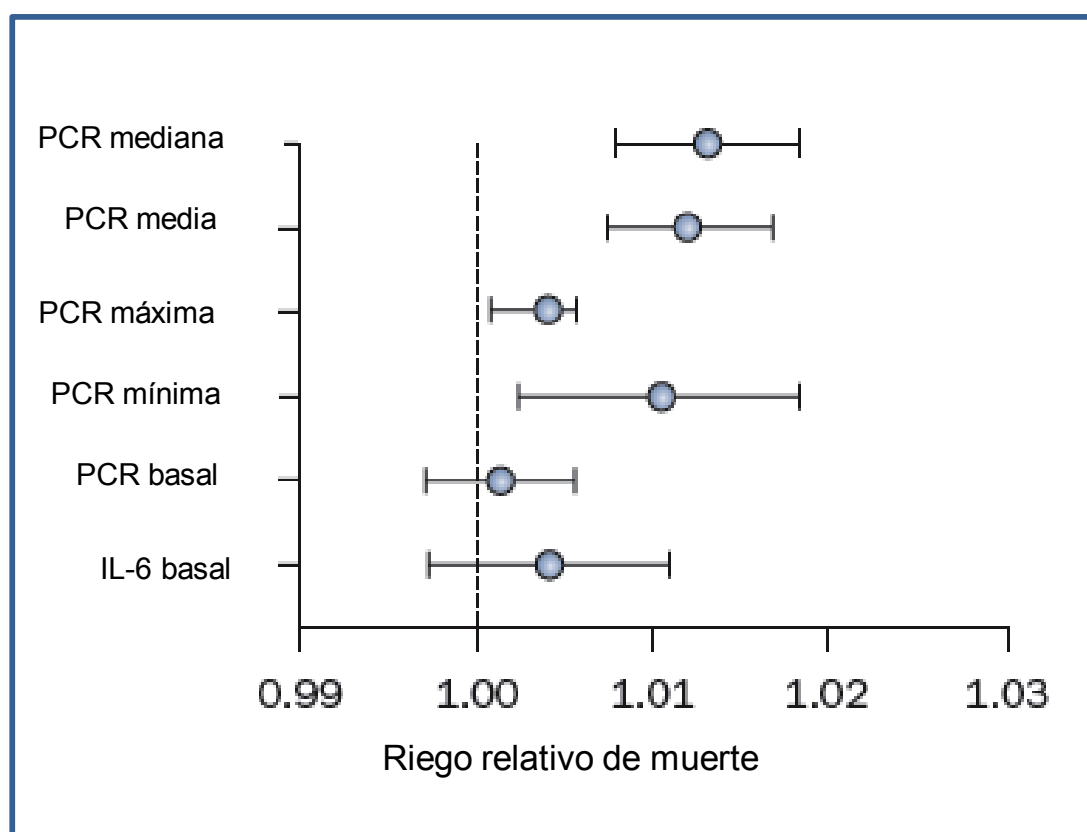
1.5.5 Inflamación y morbi-mortalidad

Estudios prospectivos realizados en pacientes en HD y en pacientes en DP, demuestran que una simple medición de mediadores inflamatorios, es capaz de predecir de una manera independiente, la mortalidad de cualquier causa incluida la cardiovascular^{50,79,109,115,133,134}. La realización de una determinación de PCR en el momento de su inclusión en programa de HD puede predecir, independientemente de otras variables, la probabilidad de eventos cardiovasculares¹³⁵, de HVI⁵⁴ y de muerte⁷⁷. Incluso es un predictor más potente que otros factores de riesgo para la ECV bien establecidos como es el LDL-c, la HTA, la obesidad o el tabaquismo¹²¹.

El problema que existe en los pacientes en HD es la alta variabilidad intra-individual e inter-individual de los marcadores inflamatorios, sobre todo de los inespecíficos como es la PCR. Mientras que la disminución de la función renal residual, la existencia de comorbilidades y el propio entorno urémico (estrés oxidativo, acumulación de productos avanzados de la glicosilación, etc) afectan a la variabilidad inter-individual¹³⁶, la variación intra-individual se ve más influida por los diferentes eventos concurrentes (infecciones, complicaciones agudas y cirugías, entre otros), el tipo de acceso vascular, las membranas bio-incompatibles, la retrofiltración, las endotoxinas y la diálisis intermitente^{80,84,137,138}.

Diversos estudios longitudinales en los cuales se han realizado varias medidas de diferentes marcadores a lo largo del seguimiento, fundamentalmente de la PCR, han demostrado ser un mejor marcador pronóstico que un valor puntual. Los diseños y metodología de estos trabajos muestran diferentes formas de analizar los valores de PCR a lo largo del seguimiento del paciente.

Como muestra la Figura 9 hay estudios que calculan la media y mediana de todas las PCR realizadas. En el análisis multivariante analizan el riesgo relativo (RR) tanto del valor basal de PCR, como del valor mínimo, del valor máximo, el de la media y el de la mediana. Comprueban que los valores que presenta un RR más alto y que por tanto mejor predicen el riesgo de muerte, son la media o la mediana de la PCR frente al resto de mediciones⁸⁰ (Figura 9).

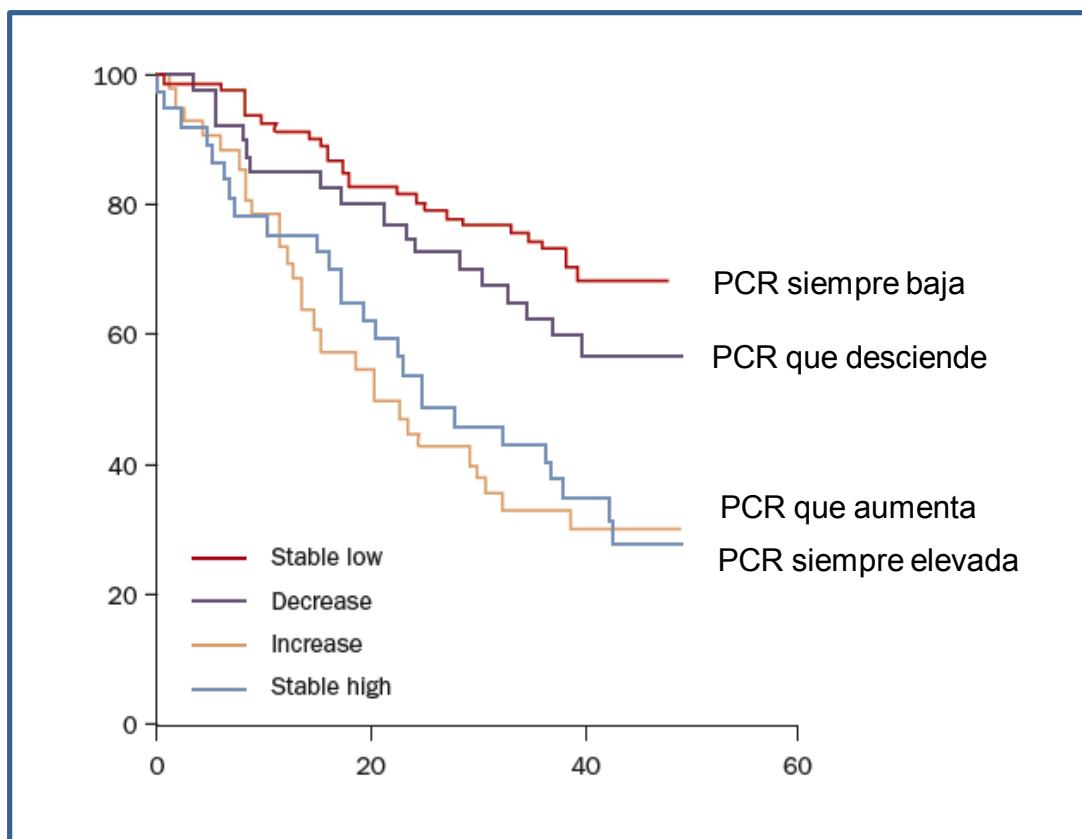


Análisis multivariante de Cox

Modificado de Snaedal S.⁸⁰

Figura 9.- Diseño de los estudios longitudinales y formas de analizar la PCR

En otros estudios^{76,81,82}, como muestra la Figura 10 se clasifica a los pacientes según las variaciones de la PCR a lo largo del tiempo en cuatro categorías: pacientes con niveles siempre bajos de PCR, pacientes con niveles de PCR que se modifican a lo largo del seguimiento, descendiendo o aumentando y pacientes con niveles de PCR siempre elevados. Estos estudios mostraron que los pacientes con niveles persistentemente elevados de PCR tenían un peor pronóstico en comparación con los otros grupos (Figura 10).



Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier

Modificado de Meuwese CL.⁸¹

Figura 10.- Diseño de los estudios longitudinales y formas de analizar la PCR

Finalmente, hay estudios con análisis estadísticos más complejos donde utilizan un modelo multivariante de Cox tiempo-dependiente para analizar, sobre un valor basal anual, la influencia del marcador inflamatorio, en este caso IL-6 sobre la mortalidad. En comparación con los valores basales, los RR fueron mayores cuando se incorpora la IL-6 como una “covariable” tiempo-dependiente. Estos resultados son similares a los resultados de estudios sobre la variabilidad de la paratohormona intacta (PTHi) o de la hemoglobina (Hb)⁸⁷.

Esto sugiere que la monitorización frecuente de la respuesta inflamatoria para detectar fluctuaciones en los biomarcadores séricos de los pacientes en HD puede ser de utilidad para el seguimiento del paciente, pudiendo afectar tanto a la toma de decisiones clínicas como a la evolución del paciente.

La inflamación junto con la malnutrición y la ECV constituyen factores de riesgo independientes de mortalidad, la cual se incrementa según aumenta el número de factores de riesgo, pudiendo llegar a una mortalidad del 75% a los tres años en pacientes que coinciden las tres entidades¹³⁹.

Junto con la mortalidad, la presencia de un estado microinflamatorio, generalizado, caracterizado por altos niveles de marcadores inflamatorios como es el aumento de PCR y un descenso de marcadores nutricionales como la albumina, puede contribuir a un mayor riesgo de hospitalización en estos pacientes¹⁴⁰, mayor riesgo de enfermedad vascular periférica (EVP)¹⁴¹, mayor riesgo de accidente cerebro-vascular agudo⁵¹ y un mayor riesgo de muerte súbita en los pacientes en HD¹⁴²⁻¹⁴⁴.

1.6 ANEMIA EN LA ERC Y HEMODIÁLISIS

La anemia es una complicación frecuente en la ERC que aumenta conforme disminuye el filtrado glomerular precisando tratamiento, en muchos casos, desde los estadios 3 y 4¹⁴⁵. Una vez que se inicia el TRS la anemia se agrava siendo habitual que el 85-90% de los pacientes precisen tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis¹⁴⁶. La causa principal de la anemia es la producción inadecuada de eritropoyetina (EPO) por el riñón pero existen otras causas potenciales de anemia que quedan reflejadas en la Tabla 6.

Tabla 6.- Causas de anemia en la Enfermedad Renal Crónica

- Producción inadecuada de EPO
- Deficiencia de hierro
- Hemólisis
- Pérdidas de sangre (digestivas, hemodiálisis, análisis, etc.)
- Deficiencias de ácido fólico, vitamina B12, vitamina C o carnitina
- Inflamación
- Malnutrición
- Uremia per se
- Hiperparatiroidismo secundario
- Intoxicación alumínica
- Hiperesplenismo (rara)
- Hipotiroidismo

Modificado de López-Gómez JM.¹⁴⁷

La respuesta al tratamiento con eritropoyetina humana recombinante (rHU-EPO) es dosis dependiente aunque la respuesta puede variar mucho en el tiempo y en función de las circunstancias bajo las cuales se administró el fármaco, tanto entre los pacientes e incluso dentro de un mismo individuo. Entre las causas de falta de respuesta, la deficiencia de hierro ha sido la más estudiada¹⁴⁸ aunque se han descrito otros factores como la edad, la presencia de comorbilidad asociada, los niveles más bajos de albumina y la utilización de un catéter venoso central (CVC) frente a una fístula arteriovenosa (FAV) como causa de resistencia al tratamiento con rHU-EPO³⁸.

La inflamación también juega un papel muy importante en la resistencia al tratamiento con rHU-EPO. Durante el proceso de eritropoyesis determinadas citoquinas con IL-3, IL-12, factor de crecimiento insulínico y factor estimulante de colonias de monocitos y granulocitos, actúan estimulando la proliferación de hematíes; por el contrario hay otras citoquinas como IL-1, IL-6 y TNF- α que bloquean este proceso de eritropoyesis. La existencia de un estado inflamatorio o un proceso infeccioso se acompaña de la presencia de estas citoquinas, pudiendo por tanto favorecer la resistencia a la rHU-EPO y el desarrollo de anemia.

El índice de resistencia a la EPO (IRE) (U/Kg/semana/gr Hb) puede ser considerado como un marcador relacionado con la comorbilidad y el estado inflamatorio. Es fácil de calcular y es altamente útil en la evaluación del estado clínico del paciente. Aumentos en los valores del IRE debe conducir a la búsqueda de posibles procesos inflamatorios subyacentes.

Múltiples estudios han demostrado que la anemia es un factor de riesgo de hospitalización y mortalidad, incluida la cardiovascular, en los pacientes en HD. La presencia de anemia sin tratamiento se asocia a alteraciones cardiovasculares tales como HVI¹⁴⁹, cardiopatía isquémica¹⁵⁰ e insuficiencia cardiaca congestiva¹⁵¹, todo ello puede conducir a una mayor mortalidad y tasas de hospitalización¹⁵². Otros posibles síntomas asociados son la debilidad, fatiga, letargia, alteraciones del sueño, anorexia y disminución de las capacidades cognitiva y mental. Es por tanto fundamental el tratar de una forma correcta la anemia en los pacientes en HD, estudiar todas las posibles causas de la misma y en caso de resistencia al tratamiento con rHU-EPO buscar un posible estado de inflamación crónica o procesos subclínicos.

1.7 ALTERACIONES DEL METABOLISMO ÓSEO-MINERAL EN LA ERC Y EN HEMODIÁLISIS

Las alteraciones del metabolismo óseo-mineral son un factor de riesgo asociado a morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con ERC¹⁵³. Constituye una entidad bien reconocida por sus características clínicas, bioquímicas e histológicas.

Las alteraciones bioquímicas se dan a nivel del calcio (Ca), fósforo (P), PTH, factor de crecimiento fibroblástico (FGF)-23, Klotho y Vitamina D. La deficiencia de calcitriol, junto con el hiperparatiroidismo secundario y la hiperfosforemia son los principales agentes causantes de esta patología. Numerosos estudios longitudinales han mostrado una asociación entre mortalidad a largo plazo y niveles más elevados de PTH y P^{154,155}. Recientemente se ha identificado el FGF-23 como principal regulador de la

homeostasis del P y constituye un factor predictor de mortalidad^{156,157}. De tal modo que, existe una potente asociación entre los niveles séricos de FGF-23 y la alteración de la reactividad vascular, la aterosclerosis, el índice de masa ventricular izquierda y la funcionalidad del VI, todo ello independientemente del grado de función renal y del estado mineral¹⁵⁸⁻¹⁶⁰.

A nivel histológico lo característico es la aparición de calcificaciones vasculares y/o de tejidos blandos y un remodelado óseo anómalo (Figura 11). Ambas alteraciones se producen desde etapas iniciales de la enfermedad renal y tienen una relación directa con la aparición de ECV y de muerte¹⁶¹.

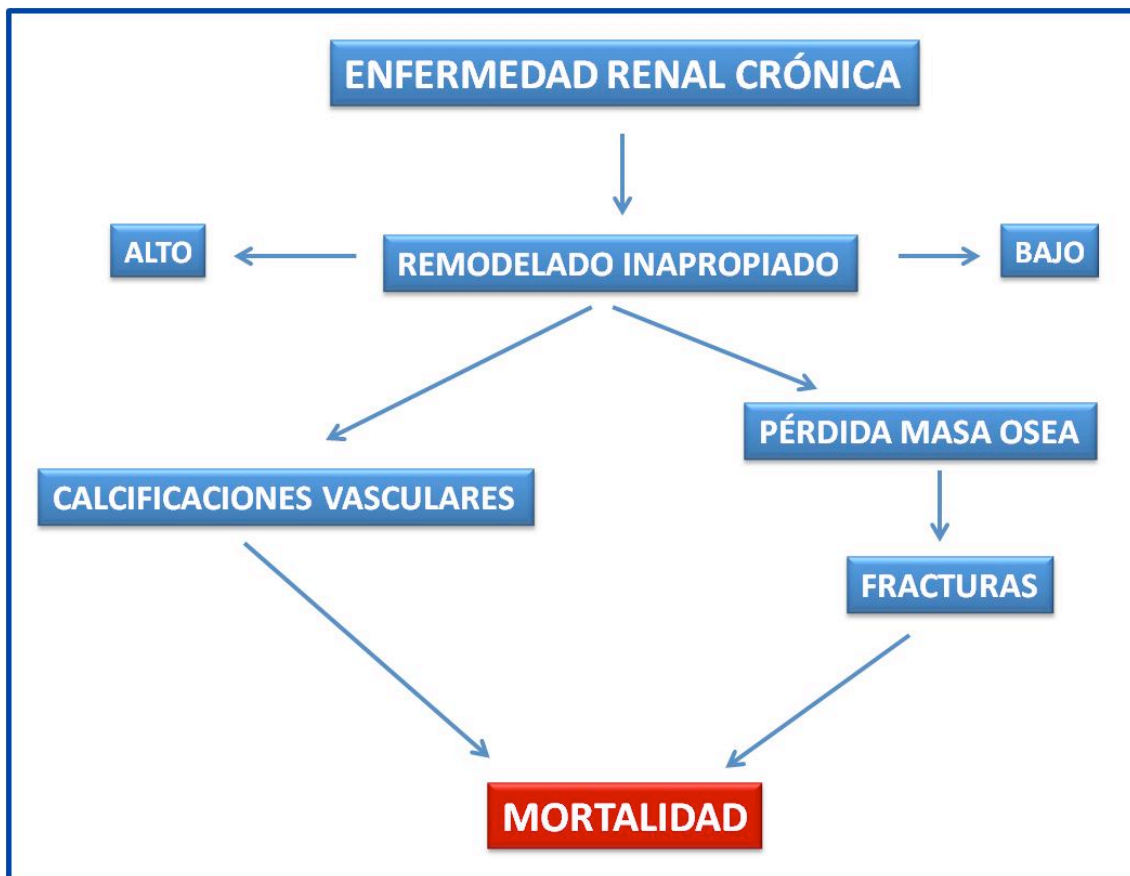


Figura 11.- Alteraciones del metabolismo óseo-mineral en la ERC

1.8 EDAD Y COMORBILIDAD ASOCIADA

1.8.1 Edad

En el momento actual, en la mayoría de las unidades de HD asistimos a un incremento progresivo de pacientes incidentes más longevos. El mejor tratamiento de la ECV y de los procesos oncológicos está originando un incremento de la supervivencia general y de la esperanza de vida. Como consecuencia de ello gran cantidad de pacientes añosos están alcanzando estadios avanzados de ERC que plantean la necesidad de decidir el inicio de un TRS. El criterio para incluir a estos pacientes en programa de HD ha sido motivo de debate durante mucho tiempo. Gracias a las mejoras en las técnicas dialíticas y mayor apoyo financiero estos criterios han cambiado y ahora una edad más avanzada no es una contraindicación para entrar en HD.

La mayor parte de los registros publicados demuestran que la incidencia en diálisis de pacientes con edad superior a 75 años está aumentando de forma alarmante, mientras que el resto de franjas de edad están estabilizados o muestran aumentos mucho más discreto. Aproximadamente el 50% de los pacientes que inician diálisis crónica en España tienen más de 65 años⁷. Por otra parte, esta población de edad avanzada suele acumular otras enfermedades crónicas que empeorarían aún más el pronóstico vital y funcional a corto plazo, sobre todo entre aquellos individuos que previamente ya no eran autónomos para las actividades básicas de la vida diaria. La evolución de los pacientes añosos está sujeta en la mayoría de los estudios, a la edad y a la comorbilidad asociada¹⁶² y no es raro que sean pacientes con una alta tasa de mortalidad en el primer año en diálisis acompañada de elevada tasa de ingresos y dudosa calidad de vida¹⁶³. Aún así, un estudio reciente realizado en pacientes mayores de 75 años que inician programa

de HD, encuentran que a diferencia de la población general, la edad no influye en la mortalidad o la hospitalización de estos pacientes, siendo únicamente la comorbilidad un factor independiente de riesgo de muerte y por tanto la edad avanzada en sí misma no debe ser considerada como un factor de exclusión para el inicio de la diálisis¹⁶⁴.

1.8.2 Comorbilidad asociada

Muchos pacientes con ERCT tienen condiciones comórbidas asociadas. Enfermedades crónicas como la DM o HTA pueden ser causa de ERCT y estas patologías continuarán y coexistirán posteriormente con la ERCT. Estudios observacionales han demostrado que los pacientes con ERCT con comorbilidad asociada tienen mayor riesgo de morir en comparación con los pacientes sin comorbilidad¹⁶⁵. En consecuencia, la comorbilidad es considerada como un fuerte factor pronóstico de supervivencia.

En la ERC se han utilizado diferentes índices de comorbilidad para intentar ajustar el pronóstico, como el índice de comorbilidad de Charlson (ICC)¹⁶⁶, Khan¹⁶⁵, Davies¹⁶⁷, Liu¹⁶⁸ y el índice de comorbilidad de Charlson modificado¹⁶⁹.

El índice de comorbilidad de Charlson propuesto por Mary Charlson y colaboradores en 1987 fue creado con el objetivo de desarrollar un instrumento pronóstico de comorbilidades que individualmente o en combinación, pudiera incidir en el riesgo de mortalidad a corto plazo en todo tipo de pacientes. Consiste en 19 condiciones médicas catalogadas en cuatro grupos de acuerdo con el peso asignado a

cada enfermedad. Posteriormente en el año 1994, Charlson y colaboradores validaron el uso combinado de comorbilidad y la edad del paciente (Tabla 7).

Tabla 7.- Índice de comorbilidad de Charlson

1	Infarto de miocardio Insuficiencia cardiaca congestiva Enfermedad vascular periférica Enfermedad cerebrovascular Demencia Enfermedad respiratoria crónica Enfermedad del tejido conectivo Ulcus péptico Hepatopatía leve Diabetes mellitus sin afectación de órganos diana
2	Hemiplejia Enfermedad renal moderada-grave Diabetes mellitus con afectación de órganos diana Cualquier tumor sin metástasis Leucemia (aguda o crónica) Linfoma
3	Enfermedad hepática moderada o severa
6	Tumor sólido con metástasis SIDA

A partir de 40 años de edad, añadir 1 punto por cada década de edad

De los diferentes índices elaborados en ERCT el ICC es el predictor más fiable y preciso de mortalidad en HD¹⁷⁰; es el que mejor discrimina la supervivencia de estos pacientes¹⁶ y es probablemente el más usado y recomendado en la ERC¹⁶. Si bien estos índices son útiles para comparar la comorbilidad de diferentes grupos o poblaciones no lo son tanto para determinar el pronóstico individual. Además, hay otros factores no recogidos siempre en estos índices, como la edad y factores inherentes a la ERCT, como la enfermedad renal primaria, la modalidad de tratamiento, el tipo de acceso vascular o

un inicio de diálisis «no programado» que también pueden influir notablemente en la mortalidad de estos pacientes^{171,172}.

1.9 ACCESO VASCULAR EN HEMODIÁLISIS Y MORBI-MORTALIDAD

La técnica de HD requiere de un acceso vascular de larga duración lo que se consigue con la realización de una FAV interna autóloga o protésica. Sin embargo, el empleo de catéteres en las venas centrales constituye una alternativa como acceso venoso permanente permitiendo la realización de una diálisis eficaz. En los últimos años se ha detectado un cambio en el perfil del acceso vascular. Se estima que el porcentaje de pacientes que inician HD en España con CVC oscila entre el 24 y el 44%¹⁷³⁻¹⁷⁵. Esta tendencia se relaciona, sobre todo con una variación en las características de los pacientes, que son más ancianos y con mayor porcentaje de diabéticos, así como con la aparición de condiciones clínicas que señalan al CVC como el acceso vascular más apropiado¹⁷⁶.

El acceso vascular continúa siendo el “tendón de Aquiles” de las unidades de HD y da lugar a revisiones exhaustivas del tema^{177,178}. Teniendo en cuenta la menor morbilidad y mortalidad asociada al uso de FAV en comparación con un CVC, la National Kidney Foundation a través del grupo de trabajo del acceso vascular, elabora las guías de práctica clínica que aconsejan la realización de una FAV en todos los pacientes en HD, incluido los pacientes de edad más avanzada¹⁷⁹. El estudio Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), un estudio multicéntrico,

observacional, centrado en las características del tratamiento dialítico y sus resultados, analiza 4156 pacientes incidentes en HD, encontrando que la presencia de un CVC es un factor de riesgo de muerte en el primer año de HD¹⁸⁰. Esta misma conclusión se alcanza en los resultados de dos estudios multicéntricos realizados en España, el estudio MAR con 1710 pacientes prevalentes en HD¹⁸¹ y el estudio ANSWER donde se analizan 2310 pacientes incidentes en HD¹⁸², concluyendo en ambos que la mortalidad es significativamente mayor en los pacientes con catéter permanente o prótesis de PTFE que en los pacientes con FAV nativa. Una revisión sistemática, recientemente publicada, realizada con el objetivo de cuantificar la asociación entre el tipo de acceso vascular y la mortalidad, mostró los mismos resultados, presentando los pacientes con CVC un mayor riesgo de muerte, de infecciones graves y de eventos cardiovasculares¹⁸³. Junto con una peor supervivencia, la presencia de un CVC también supone un aumento en las tasas de hospitalización fundamentalmente de causa infecciosa¹⁸⁴. Los pacientes con una FAV realizada precozmente tienen mejor calidad de vida, referida especialmente a actividad física y energía, estado emocional, calidad del sueño y nivel de afectación producido por la enfermedad¹⁸⁵.

Es necesario, por tanto realizar esfuerzos adicionales para lograr que los pacientes en HD tengan una FAV debiendo ser considerada una técnica mandataria y no electiva, con ello se pueden salvar vidas y evitar gastos médicos innecesarios.

2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con ERCT tienen una alta tasa de mortalidad que supera con creces la tasa de mortalidad de la población general. En el último medio siglo el uso generalizado de la HD ha constituido un notable logro para evitar la muerte por uremia en estos pacientes. Hoy en día este tratamiento se ha expandido ampliamente y está siendo utilizado por una población de pacientes cada vez más longeva con importantes consecuencias para los pacientes y los sistemas de salud.

La principal causa de muerte en estos pacientes es la ECV seguida de la causa infecciosa y tumoral. El riesgo de muerte varía considerablemente entre los enfermos con ERCT dependiendo de condiciones preexistentes como la DM y la HTA que empeoran la ECV. Asimismo, otras condiciones inherentes al estado urémico como la presencia de anemia, las alteraciones en el metabolismo óseo-mineral, la inflamación crónica y el propio tratamiento dialítico pudieran acentuar estos trastornos.

La inflamación sistémica es muy frecuente en los pacientes con ERCT. Diversos factores influyen en un estado inflamatorio crónico en estos pacientes. Determinaciones de marcadores séricos, entre ellos la PCR, nos pueden ayudar a diagnosticar este estado inflamatorio. En cualquier caso, no existe suficiente evidencia sobre las implicaciones de la monitorización regular de la PCR en pacientes en HD. Esto plantea la duda de si múltiples medidas podrían ofrecer ventajas sobre una única determinación de este parámetro para poder predecir la morbilidad y mortalidad e intentar adoptar las medidas oportunas.

En el momento actual estamos ante un nuevo escenario clínico. Los pacientes que inician programa de HD tienen cada vez más edad y presentan una mayor comorbilidad asociada, con mayor prevalencia de DM y de un CVC como acceso vascular. El conocimiento, por tanto, de marcadores inflamatorios y nutricionales podría ayudarnos a detectar pacientes de alto riesgo, definir potenciales objetivos de intervención farmacológica y poder planear futuros estudios en pacientes con ERCT en aras de poder disminuir las tasas de mortalidad y morbilidad tan elevadas en estos pacientes.

HIPÓTESIS

Los pacientes con ERCT incluidos en HD presentan una mayor morbilidad y mortalidad que la población general. Datos demográficos, características clínicas basales, la comorbilidad asociada y determinaciones séricas de marcadores inflamatorios como la PCR constituyen una potente herramienta clínica para predecir la morbilidad y mortalidad en estos pacientes. El cambio en la situación clínica de los pacientes junto con la mejoría en las técnicas actuales de hemodiálisis, puede llevar asociado una variación en el perfil inflamatorio y nutricional de los pacientes en HD que podría afectar a la morbilidad y la mortalidad de estos pacientes.

OBJETIVOS

1.- OBJETIVO PRINCIPAL

- Analizar la relación entre los niveles séricos de PCR basales (determinados en el momento de iniciar HD) y sus modificaciones durante el seguimiento y tratamiento con HD con la mortalidad y la morbilidad cardiovascular, infecciosa y tumoral en los pacientes tratados con HD.

2.- OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Conocer el punto de corte óptimo en los niveles séricos basales de PCR que presentan mayor sensibilidad y especificidad para predecir la morbilidad y mortalidad en pacientes tratados con HD.
- Determinar si las medidas repetidas en el tiempo de los niveles de PCR, ofrecen ventajas en la capacidad predictiva de mortalidad y morbilidad frente a una determinación única basal al inicio del tratamiento con HD.
- Estudiar la asociación entre inflamación y malnutrición, analizando la correlación entre marcadores inflamatorios y marcadores nutricionales.
- Evaluar la relación entre parámetros demográficos, factores clínicos de riesgo (ICC, DM, ECV, HTA o dislipemia) y tipo de acceso vascular con la mortalidad y morbilidad de estos pacientes.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de cohortes, retrospectivo, observacional y analítico.

3.2 PACIENTES

3.2.1 Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años de edad que iniciaron programa de HD periódica en el Servicio de Nefrología del Hospital General Universitario de Ciudad Real entre el 1 de enero del 2007 y el 31 de Mayo de 2011. Aunque se realizó un análisis retrospectivo de las historias clínicas, los pacientes fueron seguidos de forma prospectiva y periódica en nuestra unidad de HD. Todos los pacientes incluidos en el estudio tenían al menos 2 determinaciones de PCR.

Se revisó la historia clínica de cada paciente recogiendo datos demográficos, etiología de la ERC, presencia previa de ECV, HTA, DM y dislipemia, así como el ICC y el tratamiento farmacológico que estaba recibiendo en el momento de ser incluido en programa de HD.

El 95% de los pacientes fueron tratados con 3 sesiones de HD a la semana y el 5% restante estaban con 4 sesiones semanales. La duración media de la sesión osciló entre 3,5 y 4 horas. Todos los pacientes estaban con dializadores de membranas biocompatibles, repartidos entre los siguientes dializadores: helixona (60%), polifenileno (15%), polinefrona (15%), polietersulfonsa (5%) y AN69 ST (5%). El líquido de diálisis con bicarbonato y una cantidad de acetato entre 3 mmol/L y elaborado con agua ultrapura con niveles de endotoxinas $\leq 0,03$ EU/ml¹⁸⁶. Se incluyeron pacientes con técnicas de HD convencional y hemodiafiltración en línea (10%-12%)

con un volumen medio de infusión superior a 20 l/sesión (volumen infusión 25% del flujo sanguíneo del acceso vascular).

3.2.2 Periodo de seguimiento

Los pacientes fueron seguidos en el tiempo hasta la finalización del estudio, el 30 de Mayo de 2013 o la aparición del evento compuesto (mortalidad y/o morbilidad). La mediana de seguimiento fue de 30 meses con un intervalo intercuartílico (IQ) de 16-43 meses.

3.2.3 Definiciones

- **Enfermedad Cardiovascular:** Fue definida por la presencia de:
 - Enfermedad cardiaca:
 - Cardiopatía isquémica: infarto de miocardio, revascularización coronaria que incluía cirugía coronaria con “bypass” o angioplastia coronaria percutánea; historia típica de angina con coronariografía o pruebas de isquemia miocárdica anormales.
 - Insuficiencia cardiaca: según la definición de la Sociedad Europea de Cardiología¹⁸⁷: síntomas típicos (disnea, astenia, edemas en MMII) y signos típicos (taquicardia, taquipnea, derrame pleural, crepitantes, edemas) y evidencia objetiva de una anomalía estructural o funcional del corazón
 - Muerte súbita de origen cardiaco.

- Enfermedad cerebro-vascular: accidente cerebro-vascular agudo, isquémico u hemorrágico; endarterectomía de arterias carótidas.
- Enfermedad vascular periférica: claudicación intermitente; cirugía de revascularización de miembros inferiores; amputación de miembros inferiores; aneurismas de aorta abdominal; isquemia mesentérica; cirugía de aorta abdominal.
- **Diabetes mellitus:** historia de diabetes previa o actual, recibir fármacos hipoglucemiantes y/o tener una glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl o una concentración de HbA1c $> 6.5\%$.
- **Hipertensión arterial:** se definió como una presión arterial sistólica > 140 mmHg y/o presión arterial diastólica > 90 mmHg o tratamiento antihipertensivo¹⁸⁸.
- **Dislipemia:** colesterol total > 200 mg/dl y/o niveles de triglicéridos > 200 mg/dl y/o recibir tratamiento hipolipemiente¹⁸⁹.
- **Malnutrición:** niveles de albúmina < 3.8 gr/dl y/o prealbúmina < 30 mg/dl y/o colesterol < 100 mg/dl, según la Sociedad Internacional de Nutrición y Metabolismo Renal¹⁹⁰.
- **Estado nutricional según índice de masa corporal (IMC):**
 - Bajo peso: $IMC < 18,5$ Kg/m²
 - Normal: $IMC \geq 18.5$ y < 25 Kg/m²
 - Sobrepeso: $IMC \geq 25$ y ≤ 30 Kg/m²
 - Obesidad: $IMC > 30$ Kg/m²

3.3 PARÁMETROS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS ANALIZADOS

3.3.1 Al inicio de HD (basales)

- *Parámetros demográficos y clínicos:* edad, género, peso, talla, IMC (Kg/m^2), etiología de ERC, condiciones comórbidas utilizando el ICC adaptado a la edad, presencia de ECV, HTA, dislipemia, DM, tipo de acceso vascular (CVC ó FAV autóloga o protésica), procedencia de un TX previo, serología virus hepatotropos (B, C) y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- *Tratamiento farmacológico* al inicio de HD por intención de tratar: inhibidores del enzima de conversión de la Angiotensina II (IECA), antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II (ARA II), betabloqueantes, estatinas y/o fibratos, antiagregantes plaquetarios, quelantes cálcicos, quelantes no cálcicos, rHU-EPO, dosis semanales de rHU-EPO/Kg, e índice de resistencia a rHU-EPO (definido como dosis semanales rHU-EPO/Kg/gr Hb)
- *Parámetros analíticos:*
 - Marcadores inflamatorios: hs-PCR (mg/L), fibrinógeno (mg/dl), ferritina (ng/ml), recuento de leucocitos, linfocitos y plaquetas.
 - Marcadores nutricionales: albúmina (g/dl), prealbúmina (mg/dl), transferrina (mg/dl), creatinina (mg/dl), recuento de linfocitos, perfil lipídico {(colesterol (mg/dl), HDL-c (mg/dl), LDL-c (mg/dl) y triglicéridos (mg/dl)}.

- Anemia: Hb (g/dL)
- Metabolismo óseo-mineral: Ca (mg/dl), P (mg/dl) y PTHi (pg/ml)
- Perfil hepático: {GOT (UI/L), GPT (UI/L) y GGT (UI/L)} y ácido úrico (mg/dl)

3.3.2 Periodo de seguimiento

- *Datos clínicos:* Durante el periodo de seguimiento se recogieron:
 - Complicaciones cardiovasculares de nueva aparición, clasificados como evento cardiaco, enfermedad vascular periférica o accidente cerebro vascular (según la definición previa de ECV).
 - Hospitalización de causa infecciosa (bacteriemia, infecciones respiratorias, abdominal, partes blandas y piel), tumoral o por ECV.
 - Muerte y su causa.
- *Datos analíticos:*
 - Cada 4 meses durante los 2 primeros años del seguimiento y posteriormente cada 6 meses hasta la finalización del estudio: hemograma, glucosa, urea, creatinina, calcio, fósforo, PTHi, perfil lipídico, perfil hepático, ferritina, hs-PCR y albúmina.
 - Cada 6 meses durante todo el periodo de seguimiento: Kt/v según modelo bicompartimental¹⁹¹, tasa de catabolismo proteico normalizada (n-PCR) medida como gr/Kg/día¹⁹², fibrinógeno, ácido úrico, transferrina y prealbúmina.

3.4 VARIABLE PRINCIPAL

La variable principal o variable resultado, está formada por un evento compuesto que incluyó:

- Mortalidad de cualquier causa y/o
- Morbilidad que incluye:
 - Aparición de un nuevo evento clínico cardiovascular y/o
 - Hospitalización por causa infecciosa, tumoral o cardiovascular.

3.5 DETERMINACIONES ANALÍTICAS

Todas las determinaciones analíticas se realizaron en el laboratorio del Hospital General de Ciudad Real. Las muestras sanguíneas se tomaron al inicio de la HD, después del periodo largo o fin de semana.

Albúmina (g/dl): Se determinó por fotometría a través del método verde de bromocresol en un analizador ADVIA 2400.

Ácido úrico (mg/dl): Se determinó por método fotométrico, a través de la reacción enzimática de Fossati con un punto final tipo Trinder. Analizador ADVIA 2400.

Creatinina (mg/dl): Se determinó a través del método fotométrico Jaffé en un analizador ADVIA 2400. Este método es trazable al método de referencia IDMS (espectrometría de masas con dilución isotópica).

Calcio (mg/dl): Se determinó por el método fotométrico del arsenazo, en un analizador ADVIA 2400.

Colesterol total (mg/dl), HDL-c (mg/dl) y Triglicéridos (mg/dl): Método fotométrico. Analizador ADVIA 2400.

LDL-c (mg/dl): Se calculó por la fórmula de Friedewald ¹⁹³ si los triglicéridos son inferiores a 200 mg/dl y si son superiores a 200 mg/dl se realizó un método fotométrico en un analizador ADVIA 2400.

Ferritina (ng/ml): Método Inmunoturbidimetría. Analizador ADVIA 2400.

Fibrinógeno (mg/dl): Se determinó en un analizador ACLTOP 500.

Fósforo (mg/dl): Método fotométrico basado en el procedimiento de Daly y Ertinghausen basado en la formación de un complejo entre el fósforo y el molibdato. Analizador ADVIA 2400.

Hemograma: Hb (g/dl), leucocitos, linfocitos y plaquetas, se realizaron por método fotométrico en un contador hematológico COULTER.

Prealbúmina (mg/dl): Método Nefelometría Cinética. Analizador IMAGE 800.

hs-PCR (mg/L): Los niveles séricos de PCR se determinaron mediante un método inmunoturbidimétrico de alta sensibilidad (wr CRP wide range C-Reactive Protein) de la firma comercial Siemens Healthcare Diagnostics. Este ensayo tiene un rango de detección de 0.1-624 mg/L; los valores por debajo del límite de detección se informan como < 0.1 mg/L. El coeficiente de variación inter-ensayo es de 3.2% para valores de 0.96 mg/L, 1.2% para valores de 5.14 mg/L y de 0.2% para valores de 98 mg/L.

PTHi (pg/dl): Método Inmunoquimioluminiscencia. Analizador ADVIA CENTAUR.

Transferrina (mg/dl): Se determinó por el método inmunonefelométrico, en un analizador IMAGE 800.

Urea (mg/dl): Método fotométrico basado en la reacción enzimática de Roch-Ramel que determina el nitrógeno ureico y posterior multiplicación por 2.14 para calcular urea. Analizador ADVIA 2400.

3.6 CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Los pacientes con ERCT en programa de HD presentan un cierto grado de inflamación crónica. Según estudios previos la proporción de pacientes con ERCT con datos de inflamación crónica, determinada por niveles séricos de hs-PCR superiores a 10 mg/L, está en torno al 30%^{76,109}.

La población de pacientes prevalentes en HD en la provincia de Ciudad Real a fecha 30 Mayo de 2013 fue de 260 pacientes (500 pacientes en HD por millón de población). El número de pacientes necesario para estudiar la proporción de pacientes con parámetros inflamatorios, definida por niveles de hs-PCR > 10 mg/L, con un nivel de significación del 95% y una precisión absoluta de 4, es de 170 pacientes. Asumiendo un 10% de pérdidas el número de pacientes a incluir en el estudio fue de 190 pacientes (Epidat 3.1).

3.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Cada variable fue resumida utilizando los estadísticos descriptivos adecuados a la naturaleza, cuantitativa o cualitativa, de la misma.

Variables cuantitativas: Se determinó la media \pm desviación estándar o mediana con el intervalo intercuartílico (IQ), según la distribución Gaussiana de la variable. La normalidad de las variables se comprobó mediante las pruebas de Kolmogorov-Smirnov. Variables cualitativas: frecuencias absolutas y relativas, expresadas como porcentajes.

Las diferencias entre las diferentes variables analizadas se valoraron mediante pruebas de chi cuadrado (prueba exacta de Fisher si el número de efectivos esperado era inferior a 5) en los variables cualitativos y mediante la prueba t de Student o la U de Mann-Whitney, cuando es necesario, en los cuantitativos.

Las determinaciones de los niveles de hs-PCR, permitieron analizar la sensibilidad y especificidad de estos valores para diagnosticar la probabilidad de muerte o morbilidad. La representación en un gráfico de la sensibilidad (en ordenadas) y los falsos positivos (1-especificidad) (en abscisas), para cada posible valor de corte de hs-PCR, nos proporcionó la curva Receiver Operating Characteristic (ROC) correspondiente. Se calculó el índice de Youden ($IY = Se + Es - 1$) para obtener el valor de hs-PCR con mayor sensibilidad y mayor especificidad para predecir mortalidad o morbilidad. Este valor de hs-PCR en el momento de iniciar HD fue de 8 mg/L.

La prueba de ANOVA o el test de Kruskal-Wallis se aplicó para comparar medidas continuas en diferentes grupos dependiendo de los niveles de hs-PCR,

estableciendo como punto de corte, el valor obtenido con las curvas ROC (8 mg/L). Se compararon tres grupos de pacientes: Grupo I: pacientes con niveles de hs-PCR siempre inferiores a 8 mg/L a lo largo del seguimiento; Grupo II: pacientes que al menos en una ocasión han presentado niveles de hs-PCR superiores a 8 mg/L y Grupo III: pacientes con niveles de hs-PCR siempre superiores a 8 mg/L a lo largo de todo el seguimiento.

Se calculó el grado de relación entre los diferentes marcadores inflamatorios y nutricionales, fundamentalmente PCR y albúmina mediante el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman según la distribución de las variables. Con un modelo de regresión lineal múltiple se evaluó la relación independiente entre los niveles de hs-PCR y albúmina; el modelo fue ajustado por edad, género, tipo de acceso vascular, ICC, niveles de prealbúmina, ferritina, fibrinógeno, hemoglobina, leucocitos e IRE.

Las funciones de supervivencia se calcularon mediante el análisis de Kaplan-Meier. El análisis comparativo se realizó a través del Long Rank. Comparamos la probabilidad de supervivencia según la mediana de la edad del paciente (≤ 67 años vs > 67 años); la presencia de ECV; la mediana del ICC (<7 vs >7); el tipo de acceso vascular (CVC vs FAV); los niveles basales de hs-PCR (dos grupos según el punto de corte obtenido en las curvas ROC, en este caso niveles de 8 mg/L); la variabilidad en los niveles de hs-PCR a lo largo del seguimiento (pacientes sin inflamación vs pacientes con inflamación oscilante vs pacientes con inflamación persistente) y los niveles de albúmina (dos grupos en base al punto de corte de 3,8 g/dl según el criterio de malnutrición de la Sociedad Internacional de Nutrición y Metabolismo Renal¹⁹⁰).

La identificación de las variables predictoras de la muerte y del evento compuesto (muerte y/o morbilidad) en el momento de iniciar HD así como durante el

periodo de seguimiento, se analizó mediante un modelo de Cox de riesgos proporcionales. Utilizamos un criterio de modelización basado en la significación estadística (según los cambios de verosimilitud del modelo) y de control de la confusión (según los cambios de las estimaciones de las asociaciones). Las variables con significación estadística en el modelo univariado, fueron incluidas para generar un modelo multivariante predictivo parsimonioso. Se realizó un análisis con datos basales y un segundo modelo con datos del seguimiento. Las variables incluidas en el modelo basal fueron: edad, género, ICC, tipo de acceso vascular, hs-PCR, ferritina, albúmina, transferrina y hemoglobina. Creamos un modelo de riesgo compuesto utilizando aquellos factores de riesgo basales asociados con la mortalidad en el modelo multivariado de regresión de Cox. De esta manera comparamos pacientes sin factores de riesgo de mortalidad con aquellos que presentaron uno o más factores de riesgo, ajustando para otros parámetros de confusión. Durante el periodo de seguimiento, se determinó la media, la mediana y el valor máximo de hs-PCR para cada paciente. Construimos un nuevo modelo de Cox para conocer los factores de riesgo de mortalidad y/o morbilidad durante el periodo de seguimiento. El análisis multivariante incluyó edad, género, ICC, tipo de acceso vascular, albúmina media, fibrinógeno medio, n-PCR media, así como las diferentes determinaciones de hs-PCR (media, mediana y valor máximo).

Para todos los contrastes se ha considerado una significación estadística si $P < 0,05$). Los cálculos estadísticos se han realizado con el programa SPSS versión 20.0 (SPSS, Inc., Chicago IL, USA) y el Epidat 3.1.

4. RESULTADOS

4.1 CARÁCTERÍSTICAS BASALES

4.1.1 Características demográficas y clínicas basales

Se incluyeron en el estudio un total de 190 pacientes que iniciaron programa de HD entre los años 2007 y 2011 en el servicio de Nefrología del Hospital General Universitario de Ciudad Real. .

La Tabla 8 muestra las características demográficas y clínicas de los pacientes en el momento de iniciar HD.

La edad media fue de 63 ± 15 años (rango 21 a 85 años). La mayoría de los pacientes eran varones (60%). Las dos terceras partes de los pacientes presentaban datos de sobrepeso y obesidad. La etiología más frecuente de la ERC fue la nefropatía diabética seguida de la patología glomerular. La mediana del ICC fue de 7 (IQ 5-9) y el porcentaje de pacientes con ECV y DM fue del 40% y el 46%, respectivamente.

El 40% de los pacientes iniciaron HD con un CVC frente al 60% que presentaban una FAV y un 13% de los pacientes procedían de un TX renal no funcionante (Tabla 8).

Tabla 8.- Características demográficas y clínicas de los pacientes al inicio de hemodiálisis

N= 190 pacientes	
EDAD (años)	63 ± 15
SEXO (%)	
Hombre	60
Mujer	40
IMC (Kg/m²)	27 (24-31)
IMC (%)	
Bajo peso	1
Normal	35
Sobrepeso	32
Obesidad	32
ETIOLOGIA ERC (%)	
Nefropatía diabética	25
Glomerular	21
No filiada	18
Vascular	14
Otras	15
Hereditaria	7
INDICE DE CHARLSON	7 (5-9)
HTA (%)	90
DIABETES MELLITUS (%)	46
DISLIPEMIA (%)	67
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (%)	40
ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA (%)	16
HEPATOPATÍA VIRUS C (%)	4
TIPO DE ACCESO VASCULAR (%)	
FAV	60
CVC	40
PROCEDENCIA DE TX RENAL (%)	13

Los datos cuantitativos son expresados como media±desviación estándar, excepto índice de comorbilidad de Charlson que se expresa como mediana e intervalo intercuartílico. Los datos categóricos son expresados como porcentajes.

Abreviaturas: IMC: índice masa corporal; ERC: Enfermedad renal crónica; HTA: Hipertensión arterial; FAV: Fístula arteriovenosa; CVC: Catéter venoso central; Tx: Trasplante.

Medicación basal

En el momento de iniciar HD el 95% de los pacientes estaba recibiendo tratamiento con rHU-EPO, cuya mediana de dosis administrada fue de 132 U/Kg/semana (IQ 68-202) y la mediana del IRE fue de 13 U/Kg/semana/gr Hb (IQ 6-20). El 68% de los pacientes estaba recibiendo tratamiento antihipertensivo de los cuales, el 42% recibían fármacos ARAII, el 33% IECA y el 34% recibía betabloqueantes. Los fármacos hipolipemiantes se administraron en 113 pacientes (60%). El 45% de los pacientes estaba en tratamiento con antiagregantes plaquetarios. Finalmente el 70% de los pacientes recibía quelantes del fósforo: 85 pacientes (45%) quelantes del fósforo cálcicos y 76 pacientes (40%) quelantes del fósforo no cálcicos.

4.1.2 Parámetros analíticos basales

La Tabla 9 muestra los parámetros analíticos hematológicos e inflamatorios en el momento de iniciar programa de HD. La anemia fue muy prevalente entre nuestros pacientes, así el 46% presentaban niveles de Hb inferiores a 10 gr/dl y el 74% tenían cifras de Hb inferiores a 11 gr/dl, todo ello a pesar de estar la gran mayoría en tratamiento con rHU-EPO antes de iniciar HD. De igual modo, varios marcadores inflamatorios como hs-PCR y fibrinógeno se encontraban elevados, con una mediana de hs-PCR de 8 mg/L (IQ 2-18). El 62% de los pacientes presentaban una hs-PCR superior a 5 mg/L en el momento de iniciar HD y el 42% tenían niveles superiores a 10 mg/L (Tabla 9).

Tabla 9.- Parámetros hematológicos e inflamatorios basales

PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS	
Hemoglobina (g/dl)	10,2 ± 1,2
Pacientes con Hb ≤ 10 g/dl (%)	46
Pacientes con Hb < 11 g/dl (%)	73
Leucocitos / mL	7450 (6100-9100)
Linfocitos / mL	1300 (900-1700)
Plaquetas / mL	205000 ± 77588

PARÁMETROS INFLAMATORIOS	
hs-PCR (mg/L)	8 (2-18)
Pacientes con hs-PCR > 5 mg/L (%)	62
Pacientes con hs-PCR > 10 mg/L (%)	42
Fibrinógeno (mg/dl)	456 ± 125
Ferritina (ng/ml)	176 (102-310)

Los datos cuantitativos son expresados como media ± desviación estándar, excepto leucocitos, linfocitos, hs-PCR y ferritina que se expresan como mediana e intervalo intercuartil. Los datos categóricos son expresados como porcentajes.

Abreviaturas: Hb: Hemoglobina; hs-PCR: Proteína C reactiva ultrasensible.

La Tabla 10 muestra los parámetros nutricionales, metabolismo óseo-mineral y lipídico al inicio de HD. Aproximadamente dos tercios de los pacientes (76%), presentaron niveles de albúmina inferiores a 3.8 g/dl. Asimismo, el 60% de los pacientes presentó niveles inferiores a 30 mg/dl de prealbúmina. A nivel del metabolismo óseo-mineral, el P medio fue de $5,1 \pm 1,6$ mg/dl con un nivel de Ca normal. El 50% de los pacientes presentaron una PTHi superior a 300 pg/ml. Los parámetros lipídicos se encontraban dentro de la normalidad y los niveles medios de ácido úrico se encontraban elevados en el momento de iniciar HD (Tabla 10).

Tabla 10.- Parámetros nutricionales, metabolismo óseo-mineral y lipídico, basales

PARÁMETROS NUTRICIONALES	
Albúmina (g/dl)	3,5 ± 0,5
Pacientes con albúmina < 3,8 g/dl (%)	76
Prealbúmina (mg/dl)	26,8 ± 8
Pacientes con prealbúmina < 30 mg/dl (%)	60
Transferrina (mg/dl)	178 ± 43

METABOLISMO ÓSEO-MINERAL	
Calcio (mg/dl)	8,6 ± 0,8
Fósforo (mg/dl)	5,1 ± 1,6
PTHi (pg/ml)	294 (193-499)
Pacientes con PTHi > 300 pg/ml (%)	48

METABOLISMO LIPÍDICO Y ÁCIDO ÚRICO	
Colesterol (mg/dl)	146 ± 43
HDL-c (mg/dl)	38 ± 9
LDL-c (mg/dl)	82 ± 31
Triglicéridos (mg/dl)	127 ± 63
Ácido úrico (mg/dl)	7 ± 2,1

Los datos cuantitativos son expresados como media ± desviación estándar, excepto PTHi que se expresa como mediana e intervalo intercuartílico. Los datos categóricos son expresados como porcentajes.

Abreviaturas: PTHi: Paratohormona intacta; HDL-c: Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; LDL-c: Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

4.2 MORTALIDAD Y MORBILIDAD

Los pacientes fueron seguidos en el tiempo hasta la aparición del evento compuesto (variable principal: mortalidad y/o morbilidad) definida previamente en la metodología o hasta la finalización del estudio el 30 de Mayo de 2013.

La mediana de seguimiento fue de 30 meses (IQ 16-43 meses). Durante todo el periodo de estudio, se trasplantaron 32 pacientes (16,8%) y en 5 pacientes (2,6%) se perdió el seguimiento por cambio de residencia. La mediana de seguimiento de los pacientes que se perdieron del estudio fue de 25 meses (IQ 13-37).

Un total de 55 pacientes fallecieron (29%) con una tasa de mortalidad anual del 11,5% (intervalo confianza al 95%: 8,6-14,8%). La Figura 12 muestra las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de la población estudiada con sus intervalos de confianza al 95%. Así, la probabilidad de supervivencia, al año de haber iniciado HD, a los dos y a los tres años fue del 90%, 82% y 74%, respectivamente.

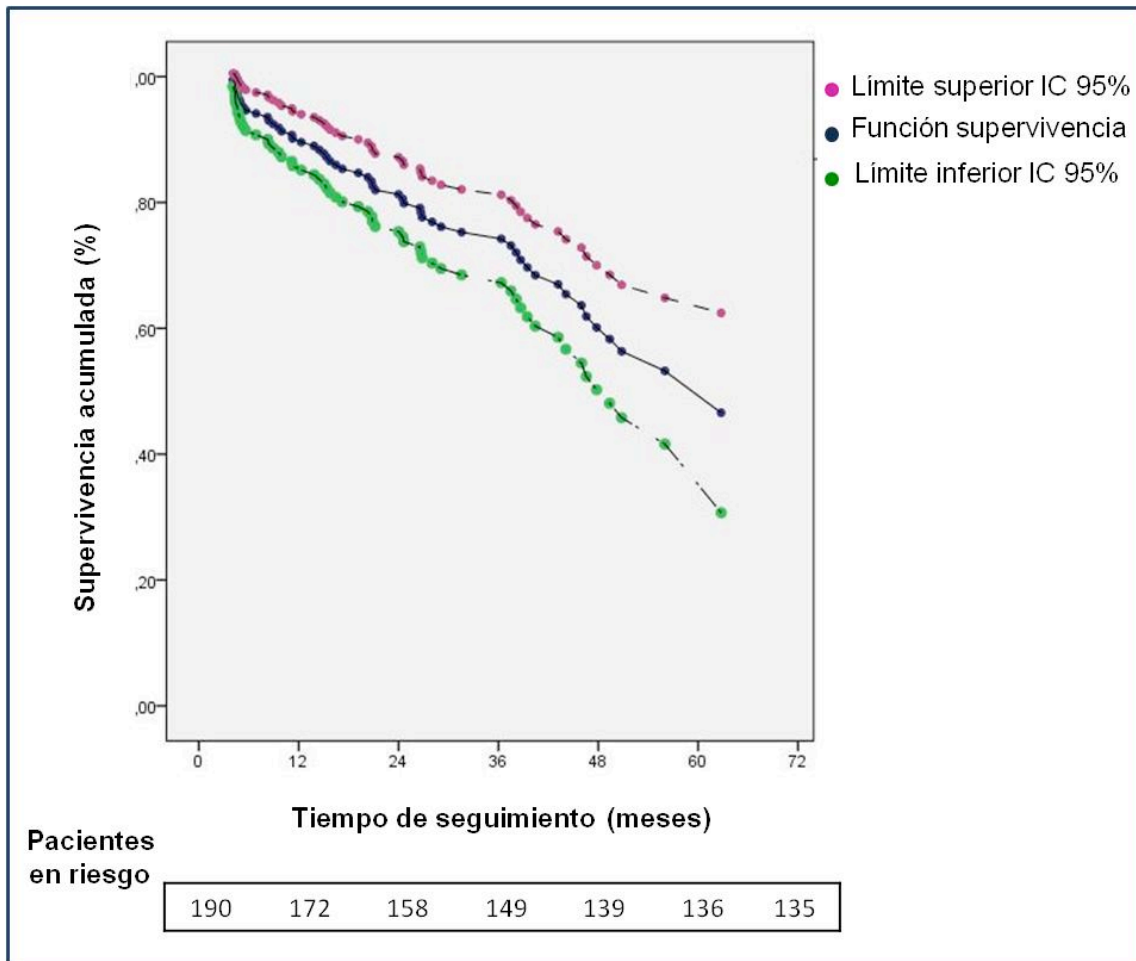


Figura 12.- Supervivencia global de toda la población

La Figura 13 representa las principales causas de muerte y hospitalización. La ECV supuso el 49% de todos los fallecimientos, seguida de la causa infecciosa (22%) y la tumoral (18%). De los pacientes que fallecen por ECV, el 44% lo hacen por patología cardíaca y el 40% por EVP. El 22% de los pacientes requirió ingreso hospitalario, siendo la etiología infecciosa la principal causa de ingreso (47% de los ingresos) seguido de la ECV (31% de los ingresos) y la causa tumoral (17% de los ingresos) (Figura 13).

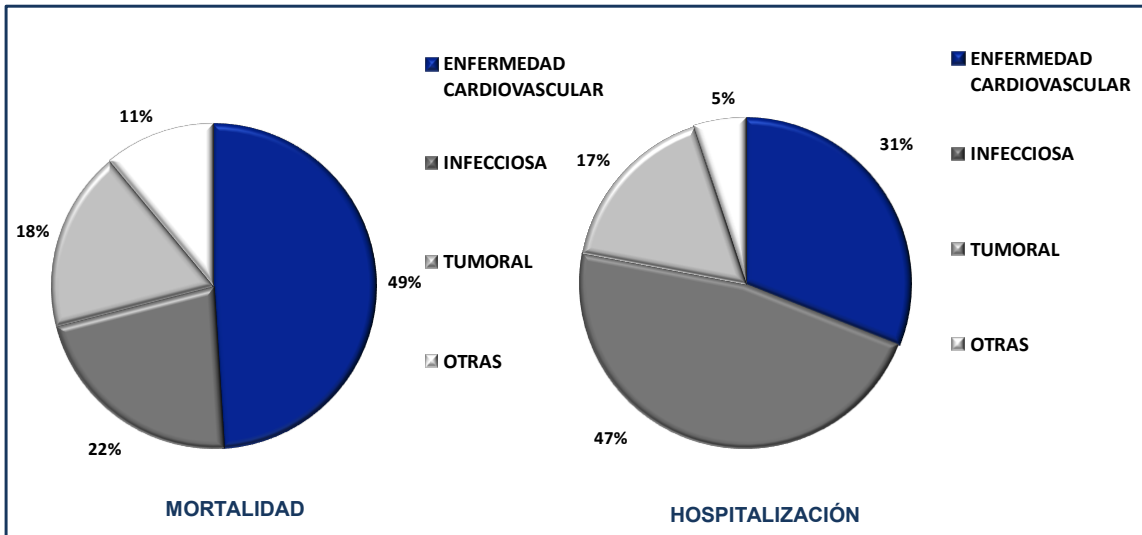


Figura 13.- Causas de mortalidad y de hospitalización

La mortalidad ocurrió principalmente en los dos primeros años después de su entrada en HD. Así, el 33% de los pacientes que fallecen, lo hacen en el primer año y el 25% lo hacen en el año siguiente para posteriormente disminuir la mortalidad de forma significativa ($P= 0.001$) (Figura 14). La tasa de mortalidad anual durante los dos primeros años fue del 40% frente a una tasa de mortalidad anual del 6% en los años posteriores ($P< 0.0001$)

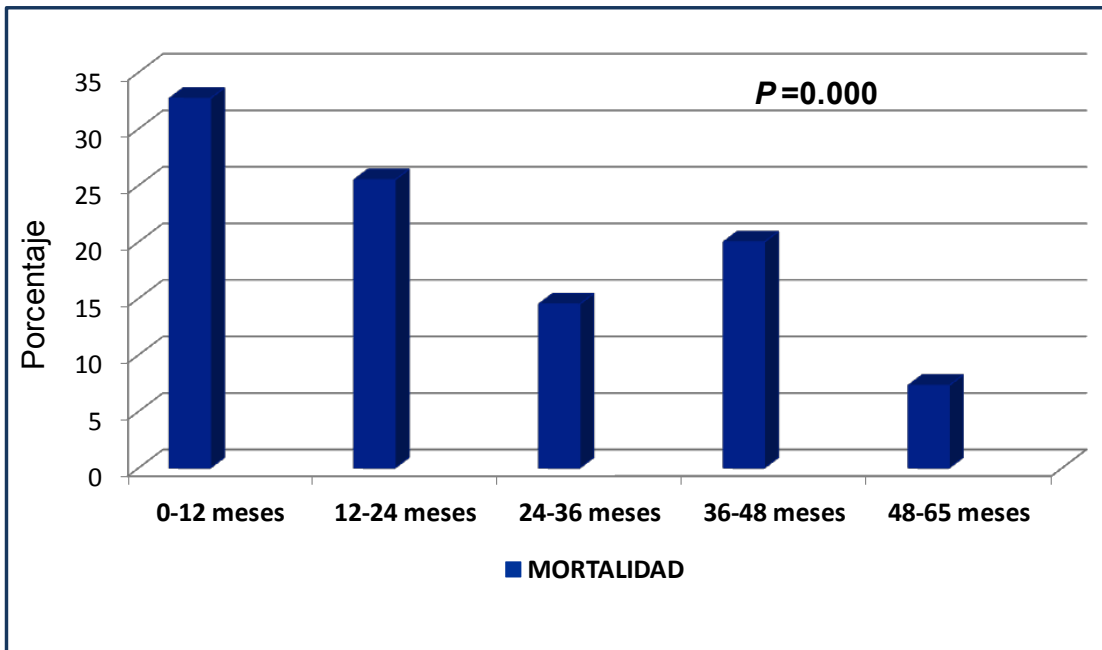


Figura 14.- Mortalidad y tiempo en hemodiálisis

La patología cardiovascular fue muy prevalente. Cuarenta pacientes presentaron un evento cardiovascular de “novo” (20%) y de ellos, el 67,5% de los pacientes fallecieron por este motivo. La patología cardíaca fue el evento cardiovascular más frecuente afectando al 11% de todos los pacientes seguida de la enfermedad vascular periférica (7,5%) y un 2,5% de los pacientes presentaron un accidente cerebro-vascular agudo.

Finalmente, un total de 97 pacientes (51%) presentaron el evento compuesto: mortalidad de cualquier causa (55 pacientes) y/o morbilidad definida por hospitalización de causa infecciosa, tumoral o un evento cardiovascular (42 pacientes).

4.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANALÍTICAS, BASALES, ASOCIADAS CON MORTALIDAD Y MORBI-MORTALIDAD

4.3.1 Características demográficas y clínicas basales asociadas a mortalidad

La Tabla 11 muestra las características demográficas y clínicas de los pacientes que fallecieron frente al resto de pacientes.

Los pacientes que fallecieron a lo largo del seguimiento se caracterizaron por ser de mayor edad, presentaban un ICC más elevado y había un porcentaje más elevado de ECV basal que los pacientes que no fallecieron. No encontramos diferencias en el género, IMC ni en la etiología de la ERC entre los fallecidos y no fallecidos. En relación al resto de factores de riesgo cardiovascular no había diferencias en la proporción de diabéticos, la presencia de dislipemia o el porcentaje de pacientes hipertensos.

La presencia de un CVC fue de forma significativa más frecuente en el grupo de pacientes que fallecieron. No encontramos diferencias en el hecho de que el paciente procediera de un Tx renal previo (Tabla 11).

Tabla 11.- Características demográficas y clínicas asociadas con mortalidad

	EXITUS (N= 55)	NO EXITUS (N= 135)	P
EDAD (años)	72 ± 9	59 ± 16	0.000
GÉNERO (%)			
Hombre	60	60	1.000
Mujer	40	40	
IMC (Kg/m²)	28 ± 5,7	27 ± 5,6	0.172
ETIOLOGÍA ERC (%)			
Nefropatía diabética	29	23	0.422
Glomerular	13	24	
Vascular	16	11	
HTA (%)	84	93	0.062
DIABETES MELLITUS (%)	51	44	0.366
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (%)	58	33	0.002
DISLIPEMIA (%)	64	69	0.499
ÍNDICE CHARLSON	9 (7-10)	6 (5-8)	0.001
ACCESO VASCULAR (%)			
FAV	34	71	0.000
CVC	66	29	
TX PREVIO (%)	7	14	0.156

Los datos cuantitativos son expresados como media ± desviación estándar, excepto índice de comorbilidad de Charlson que es expresado como mediana y rango intercuartílico. Los datos categóricos son expresados como porcentajes.

Abreviaturas: **IMC:** índice masa corporal; **ERC:** Enfermedad renal crónica; **HTA:** Hipertensión arterial; **FAV:** Fístula arteriovenosa; **CVC:** Catéter venoso central; **TX:** Trasplante

En relación con el tratamiento farmacológico que estaban recibiendo los pacientes al inicio de HD, la Tabla 12 muestra este tratamiento en los dos grupos de pacientes.

La dosis de EPO fue más elevada en el grupo que falleció y el IRE también fue más elevado. La proporción de pacientes que estaba en tratamiento con IECA y ARA II, en el momento de su inclusión, fue mayor en el grupo de pacientes que no falleció y lo mismo ocurrió con el tratamiento con quelantes del fósforo no cálcicos, que fue mayor el porcentaje en el grupo que no falleció. No encontramos diferencias en relación con el tratamiento con antiagregantes plaquetarios y betabloqueantes (Tabla 12)

Tabla 12.- Tratamiento farmacológico al inicio de hemodiálisis y mortalidad

	EXITUS (N= 55)	NO EXITUS (N= 135)	P
DOSIS EPO (U/Kg/semana)	186 ± 129	132 ± 97	0.007
IRE (U/Kg/semana/gr Hb)	19 ± 14	13 ± 11	0.010
IECA (%)	18	38	0.007
ARA II (%)	23	49	0.002
BETA BLOQUEANTES (%)	33	35	0.867
ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS (%)	44	45	0.873
QUELANTES FÓSFORO CÁLCICOS (%)	38	47	0.264
QUELANTES FÓSFORO NO CÁLCICOS (%)	29	44	0.052

Los datos cuantitativos son expresados como media ± desviación estándar. Los datos categóricos son expresados como porcentajes.

Abreviaturas: **EPO:** Eritropoyetina; **IRE:** índice de resistencia a la eritropoyetina; **Hb:** Hemoglobina; **IECA:** Inhibidores del enzima de conversión de la Angiotensina II; **ARA II:** Antagonistas del receptor AT1 de la Angiotensina II

4.3.2 Parámetros analíticos basales asociados con mortalidad

En la Tabla 13 se presentan los parámetros analíticos, al inicio de HD, de los pacientes que fallecieron, frente al resto de pacientes.

De forma significativa, los pacientes que fallecieron a lo largo del periodo de seguimiento presentaban parámetros de desnutrición con niveles más bajos de albúmina, prealbúmina y transferrina. Por el contrario, tenían niveles más elevados de marcadores inflamatorios, fundamentalmente hs-PCR, ferritina, leucocitos y linfocitos.

A nivel del metabolismo óseo-mineral, únicamente encontramos diferencias en los niveles de Ca, que eran inferiores en los pacientes que fallecieron pero no había diferencias en los niveles de P y de PTHi. Por otro lado, tampoco encontramos diferencias en relación con datos de anemia, perfil lipídico y niveles de ácido úrico (Tabla 13).

Tabla 13.- Parámetros analíticos al inicio de hemodiálisis y mortalidad

	EXITUS (N= 55)	NO EXITUS (N= 135)	P
Hemoglobina (g/dl)	10 ± 1,2	10,2 ± 1,2	0.214
Leucocitos/ mcL	9196 ± 4025	7455 ± 2360	0.005
Linfocitos/ mcL	1625 ± 3218	1469 ± 965	0.039
Albúmina (g/dl)	3,3 ± 0,5	3,6 ± 0,4	0.000
Prealbúmina (mg/dl)	23 ± 8	28 ± 7	0.000
Transferrina (mg/dl)	161 ± 46	185 ± 40	0.000
hs-PCR (mg/L)	32 ± 42	12 ± 22	0.000
Ferritina (mg/dl)	366 ± 365	219 ± 175	0.041
Fibrinógeno (mg/dl)	482 ± 134	445 ± 120	0.065
Calcio (mg/dl)	8,4 ± 0,9	8,6 ± 0,8	0.023
Fósforo (mg/dl)	5 ± 1,7	5 ± 1,6	0.961
PTHi (pg/ml)	342± 235	404 ± 374	0.253
Colesterol (mg/dl)	138 ± 36	150 ± 44	0.084
HDL-c (mg/dl)	37 ± 10	38 ± 12	0.765
LDL-c (mg/dl)	75 ± 24	84 ± 33	0.059
Triglicéridos (mg/dl)	124 ± 69	129 ± 60	0.665
Ácido úrico (mg/dl)	7 ± 2	7,1 ± 2	0.656

Los datos cuantitativos son expresados como media ± desviación estándar.

Abreviaturas: **hs-PCR:** Proteína C reactiva ultrasensible; **PTHi:** Paratohormona intacta; **HDL-c:** colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; **LDL-c:** colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

4.3.3 Características demográficas y clínicas basales asociadas a mortalidad y/o morbilidad

La gran mayoría de diferencias clínicas que encontramos entre los pacientes que fallecen y pacientes que sobreviven se confirmaban cuando analizamos el evento compuesto, es decir, mortalidad y/o morbilidad de forma conjunta como muestra la Tabla 14. Así, nuevamente eran pacientes de mayor edad, con un ICC más elevado, con una mayor prevalencia de ECV y había un porcentaje más elevado pacientes con CVC en el grupo de pacientes que tuvo el evento compuesto. La prevalencia de DM, fue también más elevada en este grupo (Tabla 14).

Tabla 14.- Características demográficas y clínicas basales asociadas con mortalidad y/o morbilidad

	EXITUS Y/O HOSPITALIZACIÓN (N= 97)	NO EXITUS Y/O HOSPITALIZACIÓN (N= 93)	P
EDAD (años)	68 ± 12	58 ± 16	0.000
GÉNERO (%)			
Hombre	65	55	0.155
Mujer	35	45	
IMC (Kg/m²)	27 ± 5	28 ± 6	0.172
ETIOLOGÍA ERC (%)			
Nefropatía diabética	25	25	0.158
Glomerular	15	26	
Vascular	15	10	
HTA (%)	86	95	0.038
DIABETES MELLITUS (%)	53	39	0.055
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (%)	56	25	0.000
DISLIPEMIA (%)	67	68	0.914
ÍNDICE CHARLSON	8 (6-10)	6 (4-8)	0.000
ACCESO VASCULAR (%)			
FAV	46	75	0.000
CVC	54	25	
TX PREVIO (%)	9	16	0.155

Los datos cuantitativos son expresados como media ± desviación estándar excepto el índice de comorbilidad de Charlson que se expresa como mediana y rango intercuartílico. Los datos categóricos son expresados como porcentajes.

Abreviaturas: IMC: índice masa corporal; ERC: Enfermedad renal crónica; HTA: Hipertensión arterial; FAV: Fístula arteriovenosa; CVC: Catéter venoso central; TX: Trasplante

4.3.4 Parámetros analíticos basales asociados con mortalidad y/o morbilidad

La Tabla 15 muestra el análisis del global de los parámetros analíticos de los pacientes que fallecieron y/o presentaron morbilidad (ingreso hospitalario o patología cardiovascular), frente a los pacientes que no presentaron el evento.

De nuevo, se observó un descenso en los niveles de parámetros nutricionales, con valores más bajos de albúmina, prealbúmina y transferrina. Presentaban un aumento de los marcadores inflamatorios, como la hs-PCR, ferritina, leucocitos y linfocitos, así como un aumento de marcadores trombogénicos como el fibrinógeno. En el grupo de pacientes que presentó el evento compuesto observamos que eran pacientes con cifras de Hb más bajas.

En relación con el metabolismo óseo-mineral, los niveles de Ca y PTHi eran inferiores de forma significativa, sin cambios en el P sérico. El perfil lipídico y los niveles de ácido úrico no mostraban diferencias entre ambos grupos de pacientes, pero los pacientes con morbilidad y/o mortalidad presentaron niveles inferiores de colesterol (Tabla 15).

Tabla 15.- Parámetros analíticos basales y mortalidad y/o morbilidad

	EXITUS Y/O HOSPITALIZACIÓN (N= 97)	NO EXITUS Y/O HOSPITALIZACIÓN (N=93)	P
Hemoglobina (g/dl)	9,9 ± 1,2	10 ,4 ± 1,3	0.009
Leucocitos/ mL	8452 ± 3447	7444 ± 2447	0.045
Linfocitos/ mL	1540 ± 2572	1489 ± 737	0.010
Albúmina (g/dl)	3,38 ± 0,4	3,65 ± 0,4	0.000
Prealbúmina (mg/dl)	24 ± 8	29 ± 7	0.000
Transferrina (mg/dl)	171 ± 45	186 ± 38	0.005
hs-PCR (mg/L)	26 ± 39	9 ± 13	0.000
Ferritina (mg/dl)	307 ± 313	214 ± 159	0.012
Fibrinógeno (mg/dl)	485 ± 137	426 ± 104	0.004
Calcio (mg/dl)	8,4 ± 0,9	8,8 ± 0,7	0.004
Fósforo (mg/dl)	5,1 ± 1,6	5 ± 1,6	0.732
PTHi (pg/ml)	338 ± 232	435 ± 419	0.049
Colesterol (mg/dl)	140 ± 39	152 ± 45	0.051
HDL-c (mg/dl)	37 ± 10	38 ± 12	0.293
LDL-c (mg/dl)	76 ± 26	87 ± 35	0.016
Triglicéridos (mg/dl)	130 ± 73	125 ± 50	0.599
Ácido úrico (mg/dl)	7 ± 2	7 ± 1,9	0.997

Los datos cuantitativos son expresados como media ± desviación estándar.

Abreviaturas: **hs-PCR:** Proteína C reactiva ultrasensible; **PTHi:** Paratohormona intacta; **HDL-c:** colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; **LDL-c:** colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

4.4 PROTEÍNA C REACTIVA Y MORBI-MORTALIDAD

4.4.1 Valores basales de PCR y probabilidad de mortalidad y morbi-mortalidad: análisis de curvas ROC

La capacidad predictiva de los niveles basales de hs-PCR, para la mortalidad, mostró un área bajo la curva ROC de 0,724 (IC 95% 0,644-0,803; $P < 0.0001$). El valor de hs-PCR basal con mayor sensibilidad (76%), mayor especificidad (62%) y más alto índice de Youden (IY) (0,386) para predecir la probabilidad de muerte fue de 8,35 mg/L (Figura 15).

El área bajo la curva ROC de los niveles basales de hs-PCR para predecir el evento compuesto (mortalidad y/o morbilidad) fue de 0,710 (IC 95%: 0,637-0,783; $P < 0.0001$) y el valor de hs-PCR con mayor sensibilidad (66%), mayor especificidad (67%) y más elevado IY (0,316) para predecir el evento compuesto fue de 8,15 mg/L (Figura 15).

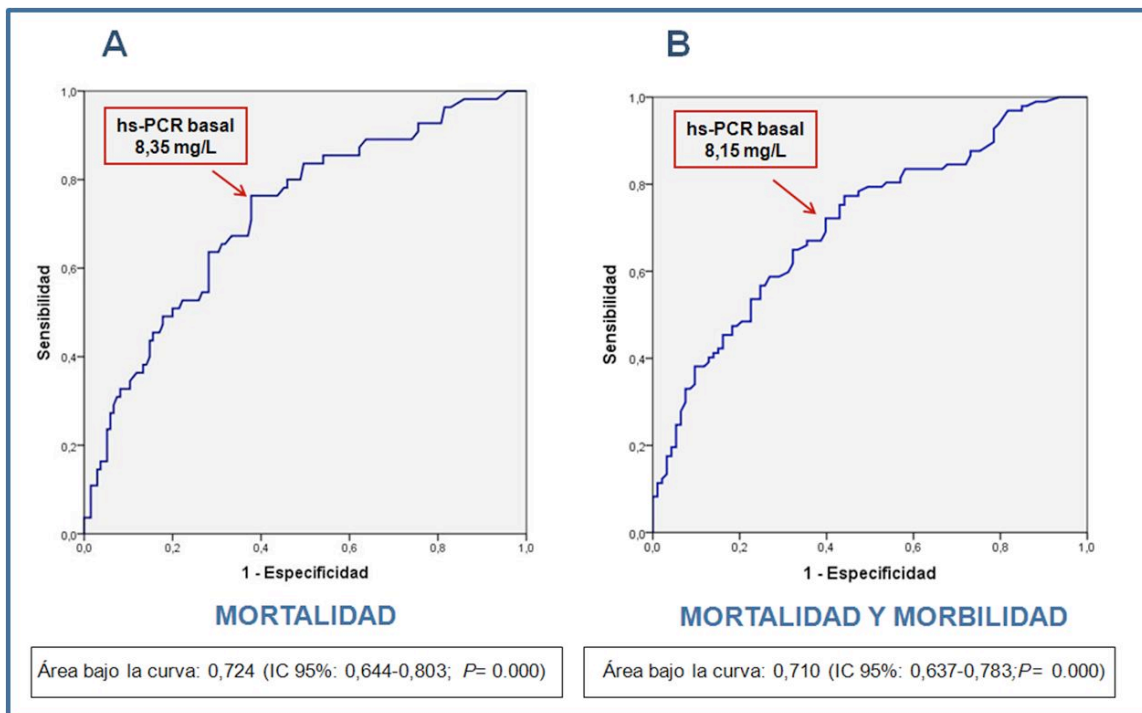


Figura 15.- Curvas ROC para la Proteína C Reactiva como predictor de mortalidad (A) y mortalidad y/o morbilidad (B)

4.4.2 Características clínicas, analíticas y tratamiento farmacológico de los grupos de pacientes según niveles basales de PCR

De acuerdo con los niveles basales de hs-PCR obtenidos de las curvas ROC que predicen mejor la mortalidad o el evento compuesto (8,35 mg/L y 8,15 mg/L, respectivamente) categorizamos a los pacientes en dos grupos con la finalidad de facilitar el análisis de los resultados. Establecimos pacientes con niveles basales de hs-PCR >8 mg/L vs pacientes con niveles basales de hs-PCR ≤8 mg/L.

La Tabla 16 muestra las características demográficas, clínicas y tratamiento farmacológico al inicio de HD en los dos grupos de pacientes según los niveles basales de hs-PCR. Los pacientes con niveles de hs-PCR más elevados, eran de mayor edad y con un ICC más elevado. No encontramos diferencias en relación al género e IMC.

La presencia de ECV, DM y dislipemia fue más frecuente en el grupo con niveles mayores de hs-PCR pero estas diferencias no alcanzaron significación estadística. La proporción de pacientes con un CVC en el grupo de hs-PCR >8 mg/L fue mayor que en el grupo de hs-PCR ≤8 mg/L (53% vs 26%; $P < 0.001$).

La proporción de pacientes que estaban tomando IECA y ARA II fue mayor, de forma significativa, en el grupo con niveles más bajos de hs-PCR y lo mismo ocurrió con los quelantes del fósforo no cálcicos. Las dosis administrada de EPO fueron mayores en el grupo con hs-PCR > 8mg/L y de igual manera presentaban un IRE más elevado. Por el contrario no encontramos diferencias en el resto de tratamientos (hipolipemiantes, betabloqueantes y antiagregantes) (Tabla 16).

Tabla 16.- Características demográficas, clínicas y tratamiento farmacológico, de los grupos de pacientes según niveles basales de Proteína C Reactiva

	PACIENTES CON hs-PCR ≤ 8 mg/L (N= 96)	PACIENTES CON hs-PCR > 8 mg/L (N= 94)	P
EDAD (años)	60 ± 16	67 ± 14	0.003
GÉNERO (%)			
Hombre	59	61	0.883
Mujer	41	39	
IMC (Kg/m²)	27 ± 5,6	28 ± 5,7	0.611
ÍNDICE CHARLSON	6 (5-8)	8 (6-9)	0.043
HTA (%)	92	88	0.447
DIABETES MELLITUS (%)	42	50	0.308
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (%)	35	46	0.184
DISLIPEMIA (%)	64	71	0.281
ACCESO VASCULAR (%)			
FAV	74	47	0.001
CVC	26	53	
IECA (%)	43	22	0.003
ARA II (%)	49	34	0.040
ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS (%)	45	45	1.000
QUELANTES P CÁLCICOS (%)	43	47	0.662
QUELANTES P NO CÁLCICOS (%)	49	31	0.012
DOSIS DE EPO (U/kg/semana)	126 ± 88	170 ± 125	0.012
IRE (U/Kg/semana/gr Hb)	13 ± 10	18 ± 14	0.009

Los datos cuantitativos son expresados como media ± desviación estándar, excepto índice de comorbilidad de Charlson que se expresa como mediana e intervalo intercuartílico. Las variables categóricas se expresan como porcentajes.

Abreviaturas: **hs-PCR:** Proteína C reactiva ultrasensible; **IMC:** índice de masa corporal; **HTA:** Hipertensión arterial; **FAV:** Fístula arteriovenosa; **CVC:** Catéter venoso central; **IECA:** Inhibidores del enzima conversión de Angiotensina; **ARA II:** Antagonista receptor AT1 Angiotensina II; **P:** Fósforo; **EPO:** Eritropoyetina; **IRE:** índice de resistencia eritropoyetina; **Hb:** Hemoglobina.

Los parámetros analíticos de los dos grupos de pacientes según los niveles basales de hs-PCR, se muestran en la Tabla 17.

Los pacientes con niveles de hs-PCR >8 mg/L presentaban descenso de los parámetros nutricionales con cifras más bajas de albúmina, prealbúmina, transferrina y creatinina sérica. Por el contrario, existía un aumento en los niveles de marcadores inflamatorios como la ferritina, en los factores trombogénicos como el fibrinógeno y en el recuento de plaquetas.

Por otra parte, los niveles de Ca eran inferiores de forma significativa pero no existían diferencias en los niveles de P ni de PTHi.

A nivel lipídico no encontramos diferencias entre ambos grupos pero encontramos niveles de ácido úrico más elevados en los pacientes con mayor nivel de hs-PCR, de forma significativa (Tabla 17).

Tabla 17.- Parámetros analíticos de los grupos de pacientes según los niveles basales de Proteína C Reactiva

	PACIENTES CON hs-PCR ≤ 8 mg/L N= 96	PACIENTES CON hs-PCR > 8 mg/L N= 94	P
Hemoglobina (g/dl)	10,3 ± 1,2	10 ± 1,3	0.064
Leucocitos/ mcL	7427 ± 3050	8501 ± 2936	0.003
Linfocitos/ mcL	1706 ± 2445	1320 ± 1088	0.003
Plaquetas/mcL	191950 ± 64533	219138 ± 87191	0.015
Albúmina (g/dl)	3,6 ± 0,4	3,3 ± 0,4	0.000
Prealbúmina (mg/dl)	28 ± 7	25 ± 8	0.015
Transferrina (mg/dl)	187 ± 41	169 ± 42	0.002
Creatinina (mg/dl)	6,8 ± 2,6	6,1 ± 2,1	0.039
Ferritina (mg/dl)	195 ± 179	328 ± 298	0.000
Fibrinógeno (mg/dl)	405 ± 95	508 ± 131	0.000
Calcio (mg/dl)	8,8 ± 0,8	8,3 ± 0,8	0.000
Fósforo (mg/dl)	5 ± 1,7	5 ± 1,5	0.925
PTHi (pg/ml)	386 ± 300	386 ± 378	0.998
Colesterol (mg/dl)	150 ± 43	142 ± 41	0.223
HDL-c (mg/dl)	39 ± 12	36 ± 10	0.103
LDL-c (mg/dl)	83 ± 32	81 ± 30	0.641
Triglicéridos (mg/dl)	128 ± 65	127 ± 61	0.936
Ácido úrico (mg/dl)	6,7 ± 1,7	7,3 ± 2,2	0.039

Los datos cuantitativos son expresados como media ± desviación estándar.

Abreviaturas: **hs-PCR:** Proteína C reactiva ultrasensible; **PTHi:** Paratohormona intacta; **HDL-c:** colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; **LDL-c:** colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

4.4.3 Mortalidad y morbilidad según niveles basales de PCR

La Figura 16 ilustra la mortalidad y morbilidad de los pacientes según los niveles basales de hs-PCR (≤ 8 mg/L vs > 8 mg/L).

La mortalidad de cualquier causa fue más elevada en el grupo de pacientes con niveles de hs-PCR >8 mg/L frente a pacientes con hs-PCR ≤ 8 mg/L (45 vs 13%; $P < 0.0001$) y lo mismo sucedió con la mortalidad de causa cardiovascular (22 vs 6%; $P = 0.002$). De igual modo, los eventos cardiovasculares, fueron más prevalentes en este grupo de pacientes (31 vs 11%; $P < 0.0001$). Por el contrario, no encontramos diferencias significativas en la hospitalización entre ambos grupos de pacientes (22 vs 22%). El 67% de los pacientes con niveles basales de hs-PCR >8 mg/L presentaron el evento compuesto (mortalidad y/o hospitalización) frente al 35% de los pacientes que lo hacen en el grupo con niveles de hs-PCR ≤ 8 mg/L ($P < 0.0001$) (Figura 16).

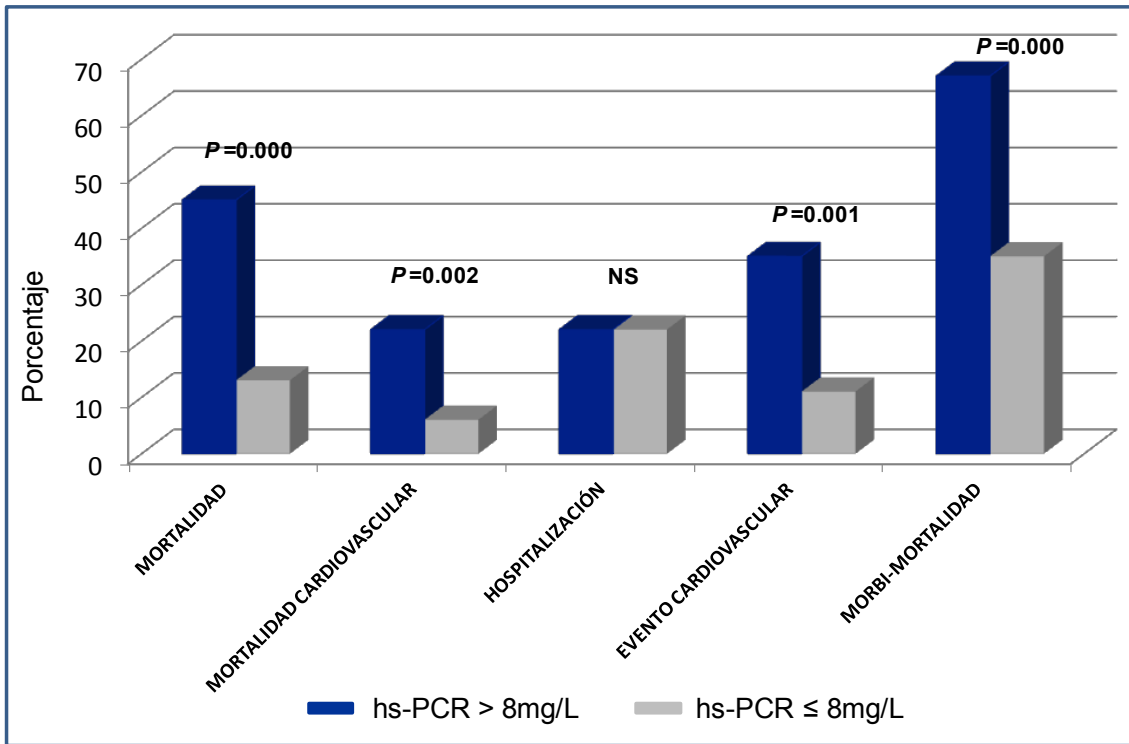


Figura 16.- Morbilidad y mortalidad según niveles basales de Proteína C Reactiva

4.5. CORRELACIÓN ENTRE PARÁMETROS INFLAMATORIOS Y NUTRICIONALES

4.5.1 Correlación lineal bivariada

Como se observa en la Figura 17, los niveles séricos de hs-PCR al inicio de HD, se relacionaron de forma significativa con parámetros nutricionales. Existió una correlación con los niveles basales de albúmina sérica ($r = -0,271$; $P < 0.0001$) y de prealbúmina ($r = -0,199$; $P = 0.011$) ambos de forma negativa. Por el contrario existió una correlación positiva entre niveles de hs-PCR y otros parámetros inflamatorios como la ferritina ($r = 0,250$; $P < 0.0001$) y el fibrinógeno ($r = 0,179$; $P = 0.014$). Encontramos de nuevo una asociación negativa entre los niveles basales de Hb y hs-PCR ($r = -0,260$; $P < 0.0001$) (Figura 17).

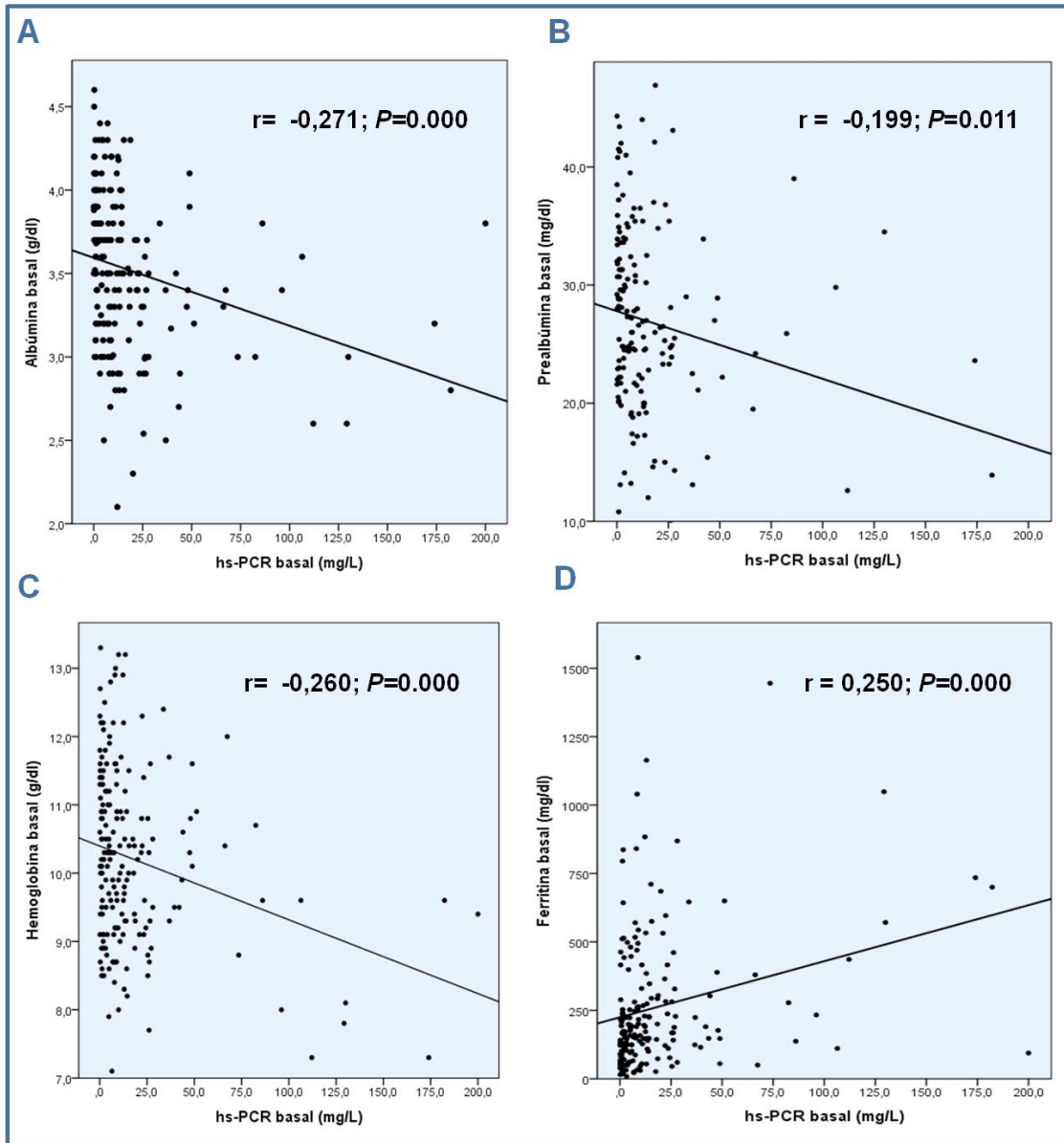


Figura 17.- Correlaciones entre niveles de Proteína C Reactiva y niveles de albúmina (A), prealbúmina (B), hemoglobina (C) y ferritina (D)

4.5.2 Regresión lineal múltiple

El análisis de regresión lineal multivariante mostró que los niveles basales de hs-PCR se asociaron de una manera significativa e independiente con los niveles de albúmina aún después de ajustar para la edad, género, ICC, tipo de acceso vascular y otros parámetros analíticos como son prealbúmina, hemoglobina, leucocitos, fibrinógeno y ferritina y de tratamiento como es el IRE. Como ejemplo, el descenso en los niveles de albúmina sérica de 1 g/dl, supuso, en promedio, un aumento de los niveles de hs-PCR en 12,8 mg/L. Las otras variables que se asociaron de forma significativa e independiente con los niveles basales de PCR fueron la presencia de un CVC, el IRE y el recuento de leucocitos (Tabla 18).

Tabla 18.- Modelo de regresión lineal mostrando la relación entre los niveles de Proteína C Reactiva y albúmina sérica

VARIABLE	COEFICIENTE ESTIMADO B	IC 95% COEFICIENTE B		COEFICIENTE ESTANDARIZADO	P
CONSTANTE	88,03	43,73	132,33		0.000
ACCESO VASCULAR					
CVC vs FAV	12,25	3,56	20,94	0,19	0.006
ALBÚMINA (g/dl)	-12,81	-21,90	-3,70	-0,19	0.006
IRE (U/Kg/semana/gr Hb)	0,63	0,27	0,98	0,25	0.001
LEUCOCITOS/ mcL	0,01	0,00	0,03	0,17	0.010

Variable dependiente: Proteína C reactiva (mg/L)

Abreviaturas: IC: Intervalo de confianza; CVC: Catéter venoso central; vs: versus; FAV: Fistula arteriovenosa; IRE: índice de resistencia a eritropoyetina; Hb: Hemoglobina

4.6 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA SEGÚN PARÁMETROS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS BASALES

4.6.1 Función de supervivencia: Análisis de Kaplan-Meier

Analizamos la supervivencia del paciente en base a características demográficas y clínicas al inicio de HD. Como se ha indicado previamente en la metodología, categorizamos a los pacientes en dos grupos según la mediana de la edad, género, mediana del ICC, presencia de ECV, presencia de DM y tipo de acceso vascular.

Los pacientes de edad más avanzada, en este caso superior a 67 años, presentaron durante el seguimiento una mortalidad superior a los pacientes con edad menor o igual a 67 años ($P= 0.001$) pero no encontramos diferencias según el género.

Los pacientes con ECV previa y los que presentaban un ICC >7 tenían una probabilidad de supervivencia inferior al resto de los pacientes ($P= 0.003$ y $P= 0.001$, respectivamente). Por el contrario no encontramos diferencias significativas en la mortalidad según la presencia o ausencia de DM.

En relación con el tipo de acceso vascular, los pacientes portadores de un CVC presentaron una mayor mortalidad, frente a los pacientes con FAV. La probabilidad de supervivencia a los tres años de iniciar programa de HD en pacientes con FAV es del 87% frente al 68% en los pacientes con CVC ($P <0.0001$) (Figura 18).

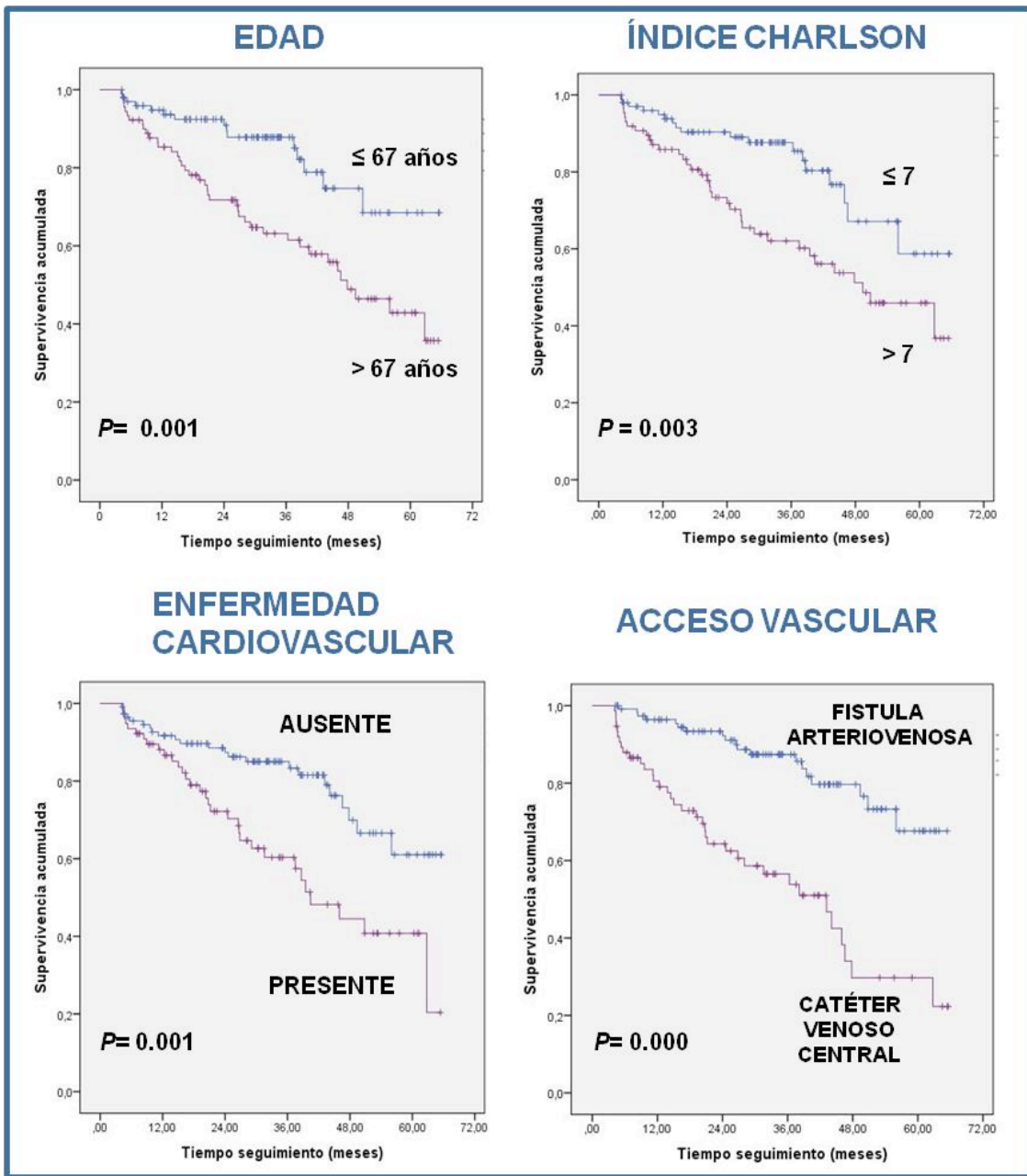


Figura 18.-Curvas de Kaplan-Meier para la mortalidad según características demográficas y clínicas basales

Estas diferencias en la probabilidad de supervivencia fueron similares cuando analizamos de forma conjunta la mortalidad y/o morbilidad, es decir, el evento compuesto. La Figura 19 representa las curvas de Kaplan-Meier para mortalidad y morbilidad según características demográficas y clínicas basales.

Nuevamente, los pacientes con un ICC >7 , los pacientes con ECV previa y los pacientes con un CVC presentaban una mayor mortalidad que el resto de pacientes. Por el contrario no encontramos diferencias en la supervivencia según la edad del paciente > 67 años vs ≤ 67 años ($P= 0.060$) (Figura 19).

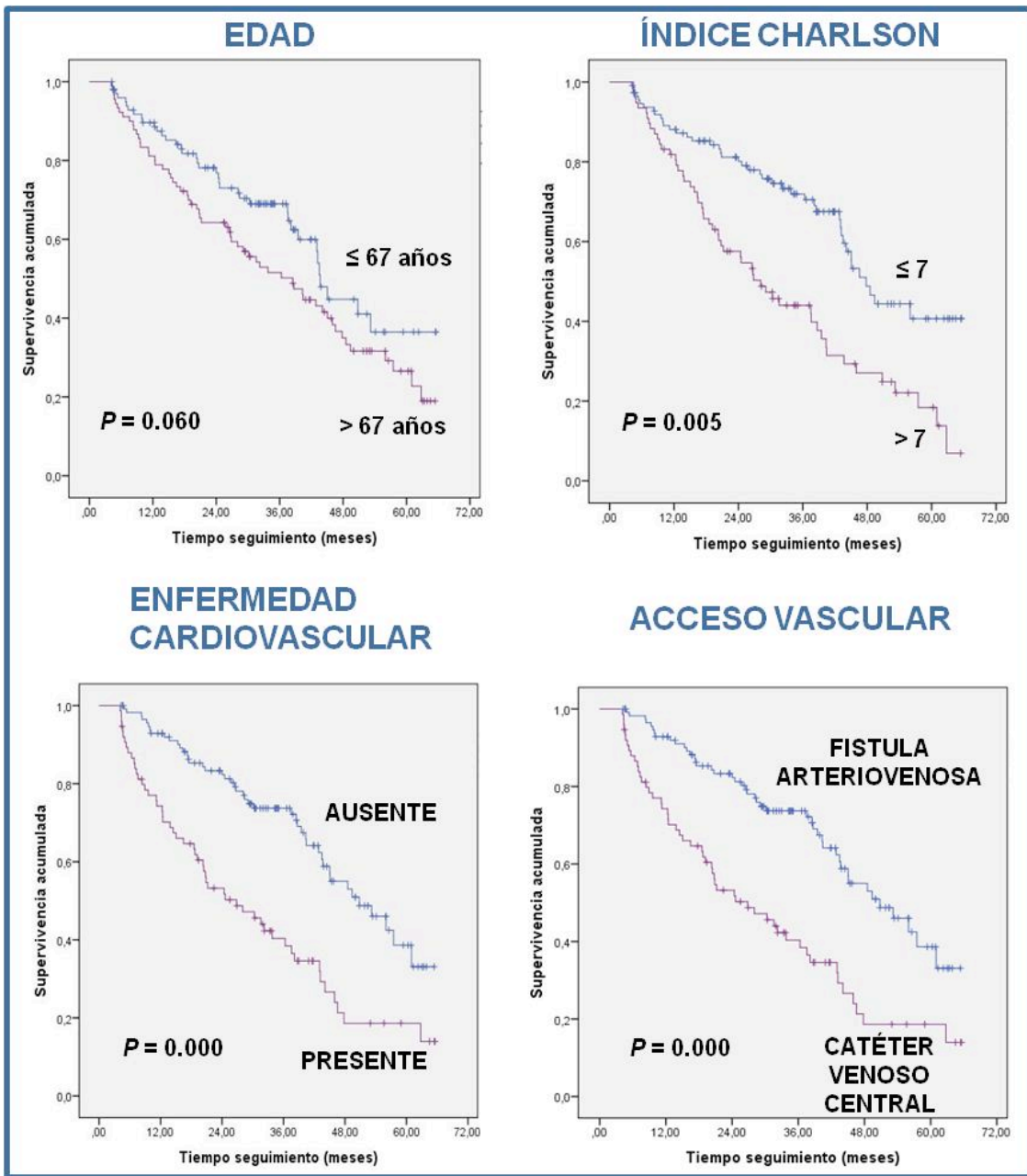


Figura 19.-Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad y/o morbilidad, según características demográficas y clínicas basales

En la Figura 20 se muestran las curvas de Kaplan-Meier para la mortalidad y para el evento compuesto, en función de parámetros inflamatorios, al inicio de HD. Los pacientes con niveles inferiores de hs-PCR presentaron una supervivencia significativamente superior. De este modo, los pacientes con niveles de hs-PCR ≤ 8 mg/L presentaban una probabilidad de supervivencia a los tres años del 88% frente al 60% de supervivencia que presentaban los pacientes con niveles de hs-PCR > 8 mg/L. De forma similar, cuando se valoró la morbilidad y/o mortalidad de forma conjunta la probabilidad de supervivencia fue mayor en los pacientes con niveles más bajos de hs-PCR.

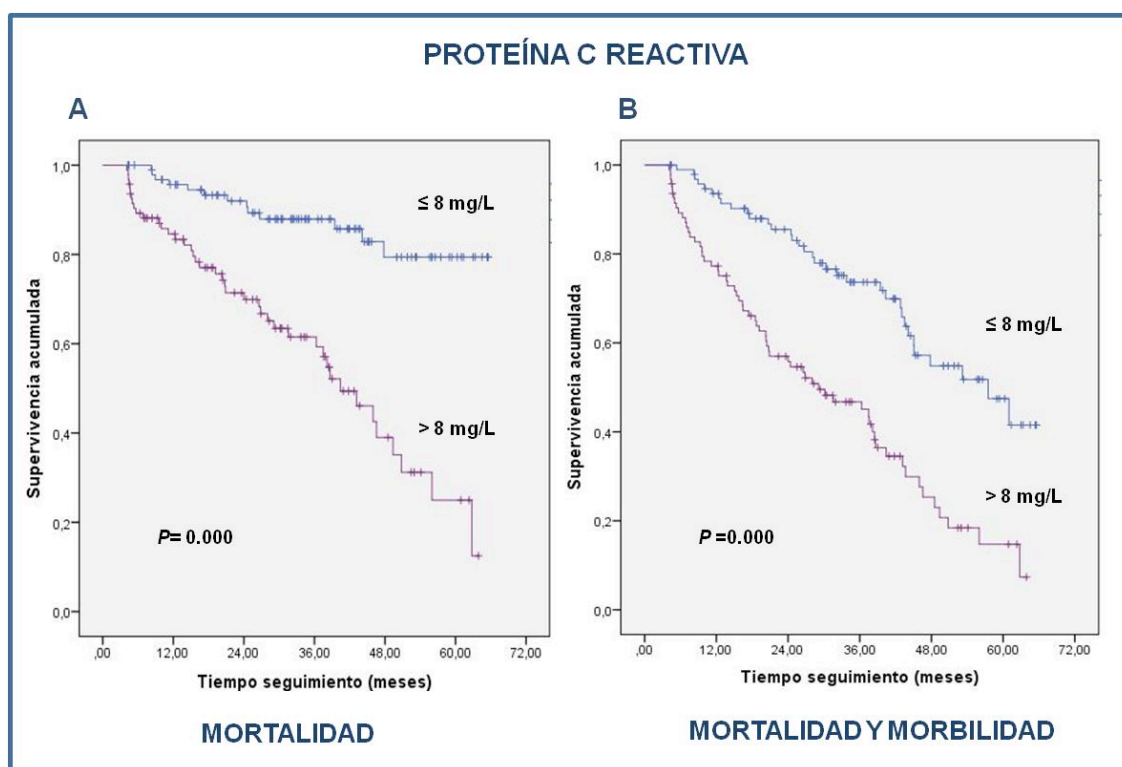


Figura 20.-Curvas de Kaplan-Meier para la mortalidad (A) y el evento compuesto (B) según niveles basales de Proteína C Reactiva.

Los pacientes con parámetros de malnutrición presentaron una tasa de supervivencia inferior a los pacientes bien nutridos, como muestra la Figura 20. Así, los pacientes con niveles séricos de albúmina $>3,8$ g/dl presentaron una probabilidad de supervivencia a los tres años del 80% frente a la probabilidad del 70% que presentaban los pacientes con albúmina $\leq 3,8$ g/dl ($P= 0.013$).

Finalmente, los pacientes con parámetros de inflamación y malnutrición (hs-PCR >8 mg/L y albúmina $\leq 3,8$ g/dl) tuvieron una menor probabilidad de supervivencia que la observada en los pacientes no inflamados y bien nutridos (hs-PCR ≤ 8 mg/L y albúmina $>3,8$ g/dl) ($P < 0.0001$) (Figura 21).

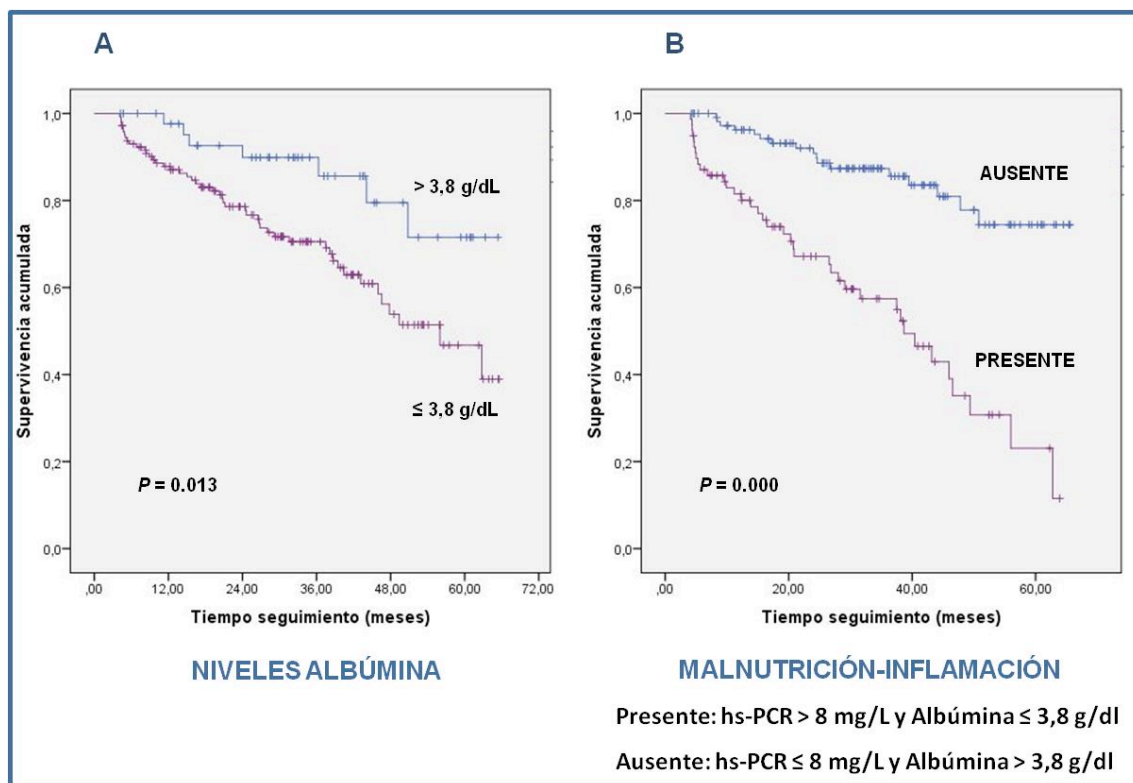


Figura 21.-Curvas de supervivencia Kaplan-Meier para la mortalidad según niveles basales de albúmina (A) y según la presencia de malnutrición e inflamación (B).

4.6.2 Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox

4.6.2.1 Mortalidad

El modelo de riesgos proporcionales de Cox mostró que el índice de comorbilidad de Charlson, la presencia de un CVC y los niveles basales de hs-PCR se asociaron de forma independiente con la mortalidad ajustando para el resto de variables que pueden confundir (Tabla 19). Los pacientes con un índice de comorbilidad de Charlson >7 presentaron el doble de riesgo de mortalidad que los pacientes con un índice de Charlson ≤ 7 . La presencia de un CVC supuso un riesgo de morir 3,2 veces superior frente a los pacientes con una FAV. Finalmente, los pacientes con niveles basales de hs-PCR superiores a 8 mg/L presentaron un riesgo de fallecer 3,7 veces superior frente a los pacientes con niveles ≤ 8 mg/L (Tabla 19).

Tabla 19.- Modelo de regresión proporcional de Cox para estimar los factores de riesgo de mortalidad

VARIABLE	COEFICIENTE	ERROR ESTANDAR	RIESGO RELATIVO	IC 95%	P
INDICE CHARLSON > 7	0,66	0,28	1,94	1,11-3,41	0.020
ACCESO VASCULAR CVC vs FAV	1,15	0,29	3,17	1,79-5,61	0.000
hs-PCR > 8 mg/L	1,30	0,32	3,70	1,95-7,02	0.000

Modelo multivariante ajustado para edad, género y niveles de albúmina

N= 190 pacientes, mortalidad 55 pacientes.

Abreviaturas: IC: Intervalo de confianza; CVC: Catéter venoso central; vs: versus; FAV: Fístula arteriovenosa; hs-PCR: Proteína C reactiva ultrasensible

En términos cuantitativos, por cada aumento de una unidad en el ICC el riesgo de fallecer aumentó 1,22 veces (RR 1,22; IC 95% 1,12-1,32; $P < 0.0001$) y por cada aumento de 10 mg/L en los niveles de hs-PCR basal el riesgo de muerte se incrementó en un 13% (RR 1,013; IC 95% 1,01-1,02; $P < 0.0001$).

Analizamos los pacientes que fallecieron exclusivamente por ECV y nuevamente el índice de Charlson >7 , la presencia de un CVC frente a una FAV y los niveles basales de hs-PCR >8 mg/L se asociaron de forma independiente con la mortalidad cardiovascular (Tabla 20).

Tabla 20.- Modelo de regresión proporcional de Cox para estimar los factores de riesgo de mortalidad cardiovascular

VARIABLE	COEFICIENTE	ERROR ESTANDAR	RIESGO RELATIVO	IC 95%	P
ÍNDICE CHARLSON > 7	1,25	0,46	3,51	1,40-8,75	0.007
ACCESO VASCULAR CVC vs FAV	0,81	0,40	2,25	1,02-4,97	0.044
hs-PCR > 8 mg/L	1,35	0,47	3,87	1,52-9,84	0.005

N= 190 pacientes, mortalidad por enfermedad cardiovascular 27 pacientes.

Abreviaturas: IC: Intervalo de confianza; CVC: Catéter venoso central; vs: versus; FAV: Fístula arteriovenosa; hs-PCR: Proteína C reactiva ultrasensible

4.6.2.2 Modelo de riesgo compuesto para mortalidad

Por último, en base a los diferentes factores de riesgo de mortalidad (índice de Charlson >7 , presencia de un CVC y niveles hs-PCR $>8\text{mg/L}$) los pacientes fueron divididos en cuatro grupos según el número de factores que presentaban al inicio de HD. Del total de 190 pacientes, 46 pacientes (24%) no presentaron ningún factor de riesgo, 61 pacientes (32%) tuvieron un solo factor de riesgo, en 54 pacientes (28%) coincidían dos factores de riesgo y finalmente, 29 pacientes (15%) presentaron tres factores de riesgo (Figura 22).

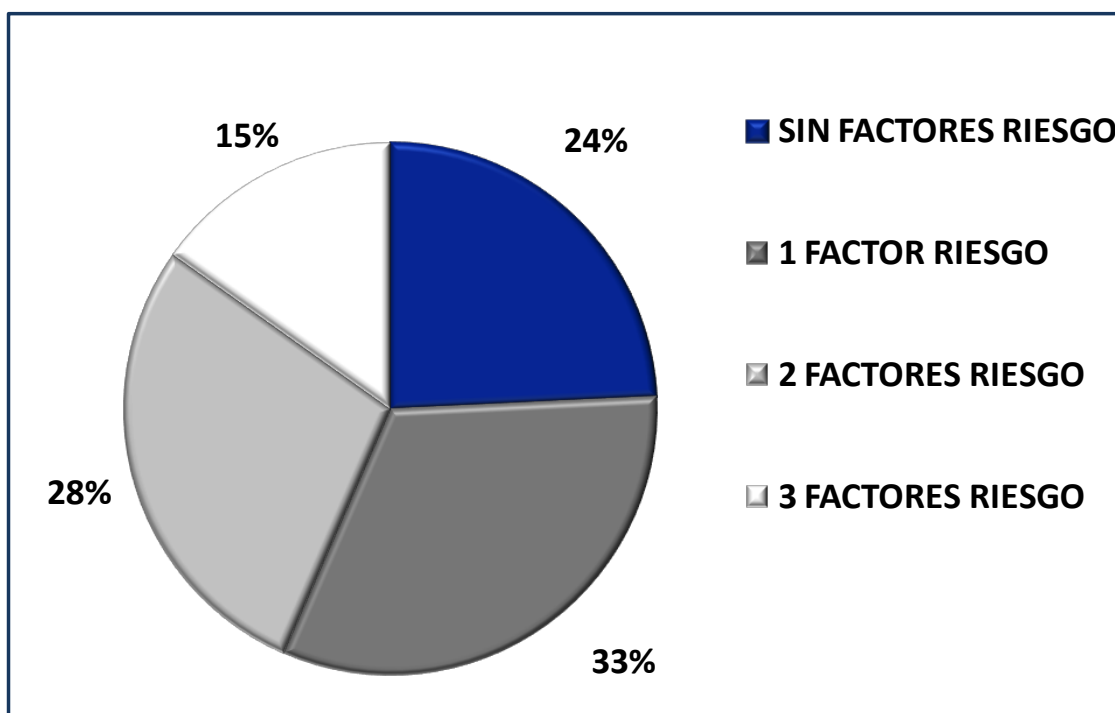
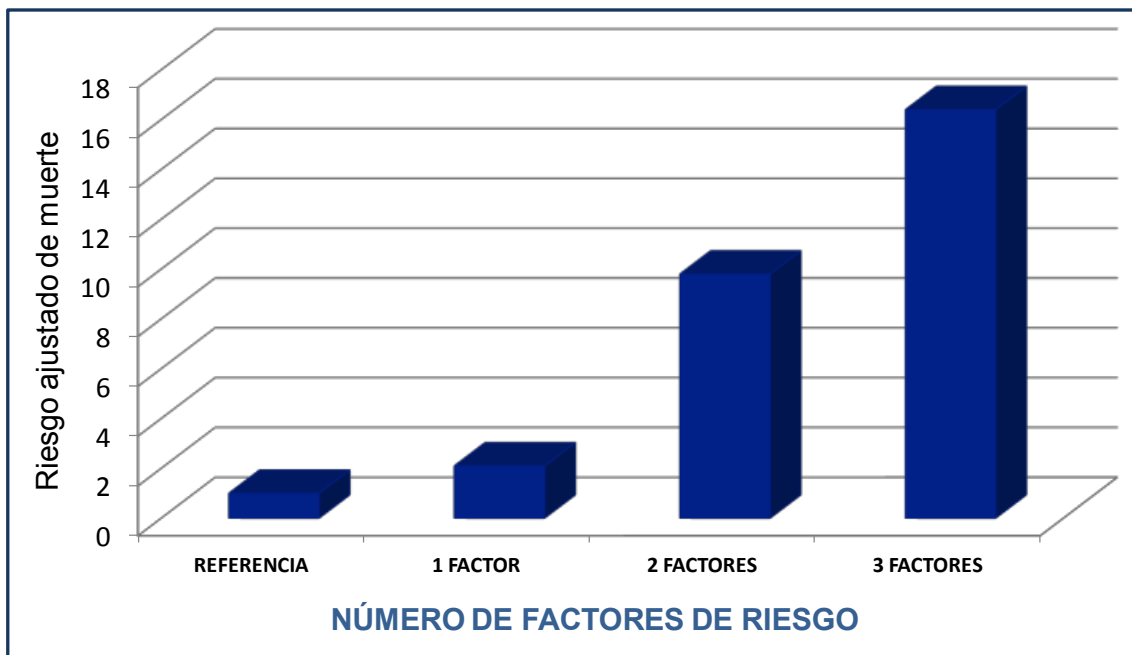


Figura 22.- Distribución de los pacientes en función de los factores de riesgo de mortalidad

La Figura 23 muestra el análisis multivariante para conocer el riesgo de muerte en función del número de factores de riesgo que presentó el paciente, al inicio de HD, ajustando para edad y género. La presencia de un solo factor no se asoció de forma significativa con un mayor riesgo de muerte frente a los pacientes sin ningún factor (RR 2,12, IC 95% 0,45-10,01). En cambio los pacientes con 2 factores de riesgo presentaron un riesgo 10 veces superior de morir que los pacientes sin ninguno de ellos (RR 9,8, IC 95% 2,2-43,2; $P= 0.003$). Los pacientes con tres factores de riesgo tenían 16 veces más posibilidades de fallecer que los pacientes con ausencia de factores de riesgo (RR 16,5; IC 95% 3,5-77; $P= 0.001$) (Figura 22).



Factores de riesgo asociados a mortalidad: Índice de Charlson >7, presencia de catéter venoso central y Proteína C reactiva >8 mg/L.

Los pacientes sin factores de riesgo (referencia) fueron comparados con pacientes con 1 factor de riesgo (RR 2,1; IC 95%: 0,5-10), pacientes con 2 factores de riesgo (RR 9,8; IC 95%: 2,2-43) y pacientes con 3 factores de riesgo (RR 16; IC 95%: 3,5-77)

Figura 23.- Riesgo relativo de mortalidad en base al número de factores de riesgo

4.6.2.3 Mortalidad y/o morbilidad

Un total de 97 pacientes presentaron el evento compuesto (mortalidad y/o morbilidad).

La Tabla 21 muestra el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Las variables que se asociaron de forma significativa con el evento compuesto, ajustando para el resto de variables que pueden confundir fueron el índice de Charlson, la presencia de un CVC, los niveles basales de hs-PCR y los niveles de hemoglobina sérica. De este modo, el aumento de 1 unidad en el índice de Charlson aumentó el riesgo de tener el evento compuesto un 13%, la presencia de un CVC supuso un riesgo 1,8 veces superior de mortalidad y/o morbilidad frente a los pacientes con una FAV; el aumento en los niveles basales de hemoglobina de 1 gr/dl disminuyó el riesgo de mortalidad y/o morbilidad en un 18% y los pacientes con hs-PCR >8 mg/L presentaron el doble de riesgo de mortalidad y/o morbilidad que el resto de pacientes con niveles inferiores de hs-PCR (Tabla 21).

Tabla 21.- Modelo de regresión proporcional de Cox para estimar los factores de riesgo de mortalidad y/o morbilidad

VARIABLE	COEFICIENTE	ERROR ESTANDAR	RIESGO RELATIVO	IC 95%	P
ÍNDICE CHARLSON	0,123	0,035	1,13	1,06 - 1,21	0.000
ACCESO VASCULAR CVC vs FAV	0,592	0,220	1,81	1,17 - 2,78	0.007
hs-PCR > 8mg/L	0,778	0,220	2,17	1,41 - 3,35	0.000
HEMOGLOBINA (g/dl)	-0,198	0,091	0,82	0,69 - 0,98	0.029

Modelo multivariante ajustado para edad, género, niveles de albúmina y transferrina

N= 190 pacientes, morbilidad y/o mortalidad 97 pacientes.

Abreviaturas: IC: Intervalo de confianza; CVC: Catéter venoso central; vs: versus; FAV: Fístula arteriovenosa; hs-PCR: Proteína C reactiva ultrasensible

4.7 VARIABILIDAD DE LOS PARÁMETROS INFLAMATORIOS Y SUPERVIVENCIA

Durante los dos primeros años de seguimiento se determinaron los niveles de hs-PCR cada 4 meses para posteriormente realizar medidas cada 6 meses hasta el final del periodo de estudio o la aparición del evento principal. El número medio de determinaciones por paciente fue de 7 ± 3 con un mínimo de 2 determinaciones y un máximo de 13 determinaciones.

4.7.1 Características clínicas y analíticas de los grupos de pacientes según la variabilidad en los niveles de la PCR

A partir de los resultados de las mediciones repetidas de hs-PCR y utilizando el valor de corte de los niveles de hs-PCR (8 mg/L) que tuvieron mayor capacidad predictiva para mortalidad, los pacientes fueron divididos en 3 grupos:

- Grupo I: Pacientes con niveles de hs-PCR siempre inferiores a 8 mg/L a lo largo del seguimiento (N=45)
- Grupo II: Pacientes que al menos en una ocasión han presentado niveles de hs-PCR superiores a 8 mg/L (N= 96)
- Grupo III: Pacientes con niveles de hs-PCR siempre superiores a 8 mg/L a lo largo de todo el seguimiento (N= 45).

Como se muestra en la Tabla 22, los pacientes del grupo III eran más mayores, con un ICC más elevado, mayor porcentaje de EVP y de CVC frente al resto. Observamos una tendencia a un mayor número de diabéticos y ECV. Un total de 24 pacientes (12%) estaban con técnicas de hemodiafiltración “on line” y la mayor proporción de pacientes que recibieron estas técnicas pertenecían al grupo I (Tabla 22).

Tabla 22.- Características clínicas de los tres grupos de pacientes según la variabilidad en los niveles de Proteína C Reactiva

	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III	P
	N= 49	N= 96	N= 45	
EDAD (años)	57 ± 15	64 ± 16^a	67 ± 11^b	0.006
GÉNERO (%)				
Hombre	59	55	71	0.197
Mujer	41	45	29	
IMC (Kg/m²)	28 ± 6	28 ± 5	26 ± 6	0.122
HTA (%)	98	90	82	0.039
DIABETES MELLITUS (%)	39	43	60	0.082
ENFERMEDAD	33	37	56	0.054
CARDIOVASCULAR (%)				
ENFERMEDAD VASCULAR	6	18	24	0.049
PERIFÉRICA (%)				
DISLIPEMIA (%)	71	65	67	0.775
ÍNDICE CHARLSON	6 (4-8)	7 (5-9)	8 (6-10)^c	0.000
ACCESO VASCULAR (%)				
FAV	82	60	38	0.000
CVC	18	40	62	
TÉCNICA HEMODIÁLISIS (%)				
Convencional	77	88	95	0.028
Hemodiafiltración “On line”	23	12	5	

Los datos cuantitativos se expresan como media ± desviación estándar excepto índice de Charlson que se expresa como mediana y rango intercuartil. Las variables categóricas se expresan como porcentajes.

Grupo I: Pacientes con hs-PCR siempre inferior a 8 mg/L; **Grupo II:** Pacientes con hs-PCR en alguna ocasión superior a 8 mg/L; **Grupo III:** Pacientes con hs-PCR siempre superior a 8 mg/L. **Abreviaturas:** **IMC:** Índice masa corporal; **HTA:** Hipertensión arterial; **FAV:** Fístula arteriovenosa; **CVC:** Catéter venoso central. ^aP=0.047 vs Grupo I; ^bP=0.006 vs Grupo I; ^cP=0.023 vs Grupo I

Los parámetros analíticos de los tres grupos de pacientes, como se muestran en la Tabla 23, ponen de manifiesto que los pacientes del grupo III estaban más anémicos, presentando de forma significativa, un nivel medio de Hb inferior a la Hb media de los otros dos grupos. De igual manera, estaban peor nutridos con niveles séricos más bajos de albúmina, prealbúmina y transferrina. Presentaban una menor ingesta proteica con un valor medio de n-PCR inferior y cifras más bajas de creatinina media, todo ello como medida indirecta de la masa muscular. Cuando analizamos parámetros de eficacia de diálisis no encontramos diferencias en los valores medios de Kt/v entre los tres grupos de pacientes. Desde un punto de vista inflamatorio, además de presentar valores más elevados de hs-PCR, presentaron de forma significativa niveles medios de fibrinógeno más elevados que el resto de pacientes (Tabla 23).

Tabla 23.- Parámetros analíticos de los tres grupos de pacientes según la variabilidad en los niveles de Proteína C Reactiva

	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III	P
	N= 49	N= 96	N= 45	
Hemoglobina media (g/dl)	11,7 ± 0,6	11,4 ± 0,7^a	10,9 ± 0,9^{b,c}	0.000
Albúmina media (g/dl)	3,8 ± 0,2	3,6 ± 0,3^b	3,3 ± 0,4^{b,c}	0.000
Prealbúmina media (mg/dl)	30,5 ± 6,2	27,4 ± 7,2	23,9 ± 8,5^{b,d}	0.001
Transferrina media (mg/dl)	185,9 ± 27,3	175,3 ± 34,3	153,2 ± 33,4^{b,e}	0.000
Creatinina media (mg/dl)	8,1 ± 2,5	7,8 ± 2,7	6,7 ± 1,7^f	0.019
hs-PCR media (mg/L)	1,9 ± 1,3	13,9 ± 13,6^g	48 ± 35,4^{b,c}	0.000
Fibrinógeno medio (mg/dl)	396,2 ± 71,4	446,1 ± 91,9^h	533,1 ± 126,2^{b,c}	0.000
n-PCR media (g/kg/día)	1,1 ± 0,3	0,98 ± 0,3	0,91 ± 0,3ⁱ	0.015
Kt/v medio	1,28±0,2	1,3±0,2	1,3±0,2;	0.209

Los datos cuantitativos se expresan como media ± desviación estándar.

Grupo I: Pacientes con PCR siempre inferior a 8 mg/L; **Grupo II:** Pacientes con PCR en alguna ocasión superior a 8 mg/L; **Grupo III:** Pacientes con PCR siempre superior a 8 mg/L.

Abreviaturas: **n-PCR:** tasa de catabolismo proteico normalizada; **hs-PCR:** Proteína C reactiva ultrasensible

^aP=0.039 vs Grupo I; ^bP<0.0001 vs Grupo I; ^cP<0.0001 vs Grupo II; ^dP=0.052 vs Grupo II; ^eP=0.001 vs Grupo II; ^fP=0.035 vs Grupo I y Grupo II; ^gP=0.002 vs Grupo I; ^hP=0.011 vs Grupo I; ⁱP=0.013 vs Grupo I

4.7.2 Mortalidad y morbilidad en los tres grupos de pacientes según la variabilidad en los niveles de la Proteína C Reactiva

Durante el periodo del estudio fallecieron 55 pacientes. En el grupo I falleció el 6,1% de los pacientes, en el grupo II el 28,1% y en el grupo III el 55,6% de los pacientes ($P < 0.0001$). De este modo la tasa de incidencia de mortalidad anual fue en el grupo I del 2% (intervalo confianza 95% 0,5-6,3), en el grupo II del 10% (intervalo confianza 95% 6,5-14,3) y en el grupo III del 34% (intervalo confianza 95% 22-50).

La aparición del evento compuesto (mortalidad y/o morbilidad) fue también más frecuente, de forma significativa, en el grupo III frente al resto de grupos (grupo I: 16,3%, grupo II: 52,1% y grupo III: 86,7%; $P < 0.0001$) así como la mortalidad de causa cardiovascular (grupo I: 2%, grupo II: 12,5%, grupo III: 31%; $P < 0.0001$) y la hospitalización (grupo I: 10%, grupo II: 12,5%, grupo III: 31%; $P = 0.042$) (Figura 24).

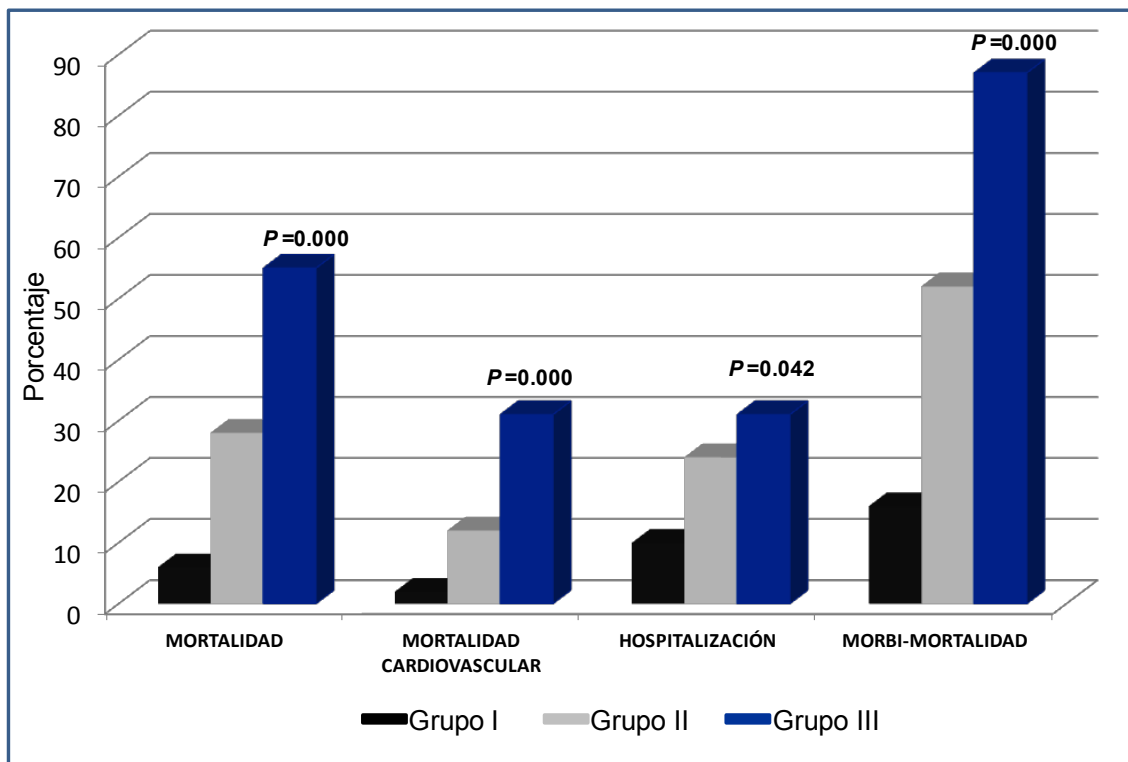
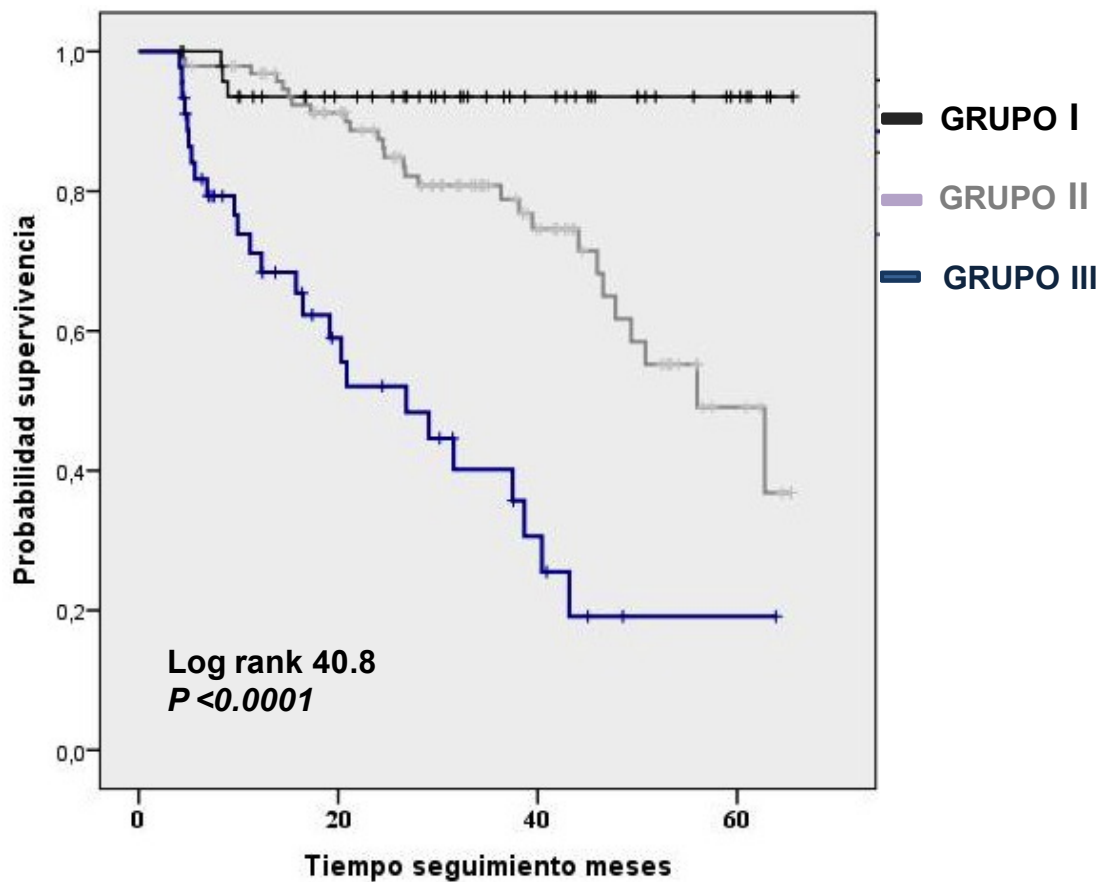


Figura 24.- Mortalidad y morbilidad en los tres grupos de pacientes según la variabilidad en los niveles de Proteína C Reactiva

Las curvas de supervivencia de los pacientes en los diferentes grupos se muestran en la Figura 24. Los pacientes del grupo III presentaron una mortalidad más elevada que los pacientes del grupo II y del grupo I. La probabilidad de supervivencia a los dos años de iniciar programa de HD fue del 65% en el grupo III, frente al 90% del grupo II y el 94% del grupo I ($P < 0.0001$) (Figura 25).



Pacientes en riesgo

MESES	0	20	40	60
GRUPO I	49	46	46	46
GRUPO II	96	88	77	70
GRUPO III	45	28	21	20

Figura 25.- Curvas de supervivencia Kaplan-Meier para la mortalidad en los tres grupos de pacientes

Cuando se analizó la supervivencia en los tres grupos de pacientes, de forma separada, la probabilidad de fallecer fue superior en el grupo III frente al grupo II ($P < 0.0001$) y frente al grupo I ($P < 0.0001$) así como en el grupo II frente al grupo I ($P = 0.004$).

4.7.3 Comparación del riesgo relativo para mortalidad entre la PCR basal, PCR máxima, PCR media y PCR mediana

Se determinó en cada paciente, además de la PCR basal al inicio de HD, la media de todas las hs-PCR así como la mediana y la hs-PCR más elevada de todas las mediciones. Entre todas las determinaciones existía una correlación significativa con coeficientes de correlación que oscilaban entre 0,68 y 0,95 ($P < 0.0001$). Calculamos el riesgo relativo de muerte para cada una de estas variables en un modelo multivariante de Cox donde se introdujo el valor de la PCR como una variable continua, todo ello ajustado para edad y género.

La Figura 26 muestra los diferentes riesgos relativos para cada valor de hs-PCR. El riesgo relativo de muerte para la hs-PCR media fue el más elevado de todos los calculados (RR 1,035; IC 95% 1,027-1,043; $P < 0.0001$) así el aumento del valor medio de la hs-PCR de 1 mg/L supuso un aumento del riesgo de fallecer del 3,5% frente a la hs-PCR basal que supuso un aumento del riesgo del 1,8% (RR 1,018; IC 95% 1,012-1,024; $P < 0.0001$); al 3,3% de aumento del riesgo cuando utilizamos la mediana de la hs-PCR (RR 1,033; IC 95% 1,025-1,040; $P < 0.0001$) y al 1,4% de aumento del riesgo

cuando utilizamos la hs-PCR máxima (RR 1,014; IC 95% 1,010-1,018; $P < 0.0001$) (Figura 26).

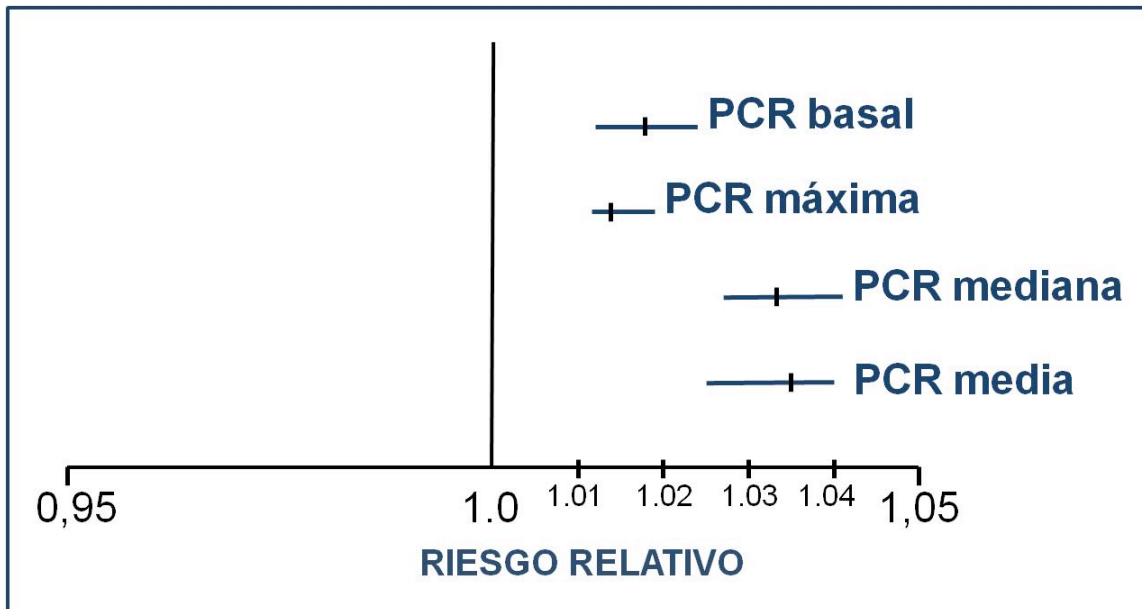
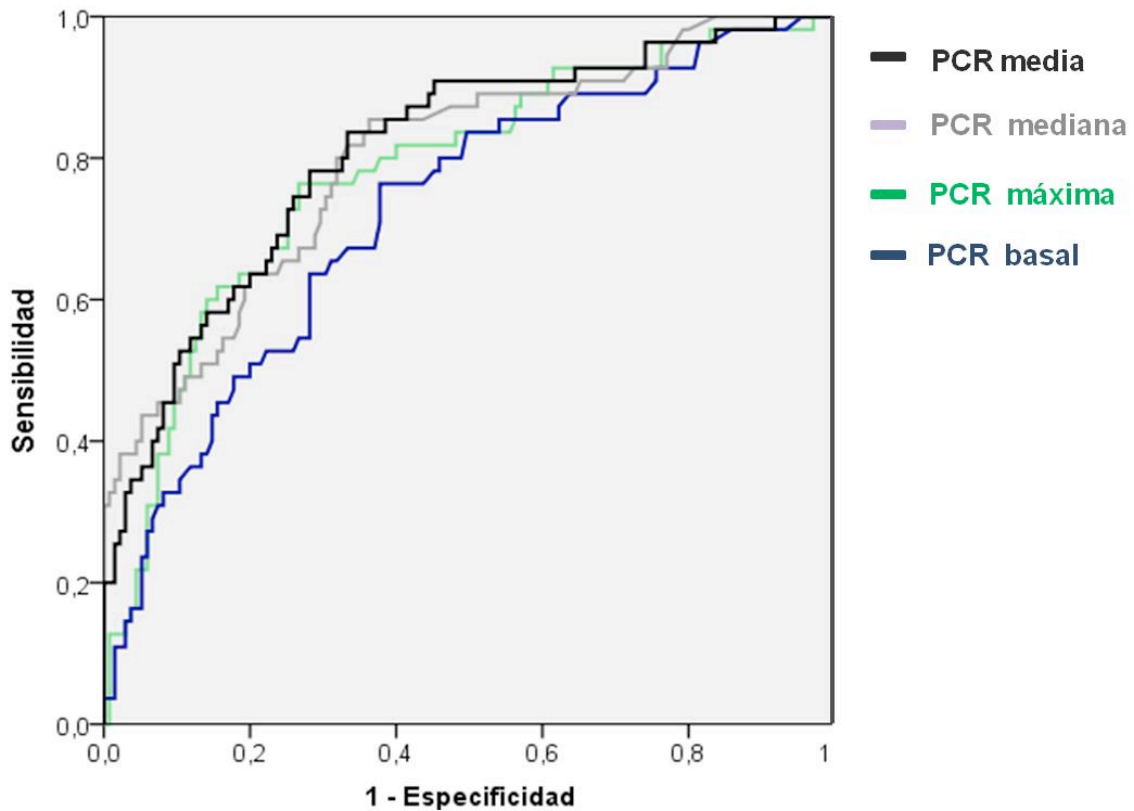


Figura 26.-Comparación del riesgo relativo para mortalidad entre PCR basal, PCR media, PCR mediana y PCR máxima.

En el análisis de las curvas ROC la hs-PCR media fue la variable que presentó una mayor área bajo la curva para predecir la mortalidad (Figura 27).



	AREA BAJO LA CURVA	ERROR ESTANDAR	IC 95% AREA	<i>P</i>
PCR basal	0,72	0,04	0,64 0,80	0.000
PCR máxima	0,78	0,04	0,70 0,85	0.000
PCR media	0,81	0,03	0,74 0,88	0.000
PCR mediana	0,80	0,04	0,73 0,87	0.000

Figura 27.- Curvas ROC de las diferentes determinaciones de Proteína C Reactiva para predecir la mortalidad

4.7.4 Factores de riesgo de mortalidad durante el periodo de seguimiento

Durante el periodo de seguimiento se determinaron periódicamente, además de los niveles de hs-PCR, otros parámetros analíticos pudiendo calcular el valor medio de estos parámetros. Los pacientes que fallecieron estaban más anémicos, peor nutridos con niveles medios más bajos de albúmina, prealbúmina, transferrina y n-PCR y más inflamados, con niveles medios más elevados de leucocitos, PCR, ferritina y fibrinógeno, que los pacientes que sobrevivieron. No encontramos diferencias en los valores medios de Ca y P pero si en los valores de PTH que eran inferiores en los pacientes que fallecieron. El valor medio de Kt/v entre los dos grupos de pacientes fue similar (Tabla 24).

Tabla 24.- Parámetros analíticos durante el seguimiento y mortalidad

	EXITUS (N= 55)	NO EXITUS (N= 135)	P
Hemoglobina media (g/dl)	10,9 ± 0,9	11,5 ± 0,6	0.000
Leucocitos/ mcL media	8962 ± 3649	7313 ± 2207	0.000
Albúmina media (g/dl)	3,3 ± 0,4	3,8 ± 0,2	0.000
Prealbúmina media (mg/dl)	23 ± 8	29 ± 6	0.000
Transferrina media (mg/dl)	157 ± 36	179 ± 31	0.000
hs-PCR media (mg/L)	39 ± 36	11 ± 12	0.000
Ferritina media (mg/dl)	562 ± 309	467 ± 197	0.037
Fibrinógeno medio (mg/dl)	494 ± 126	437 ± 94	0.010
Calcio medio (mg/dl)	8,8 ± 0,5	8,9 ± 0,4	0.488
Fósforo medio (mg/dl)	4,6 ± 0,9	4,5 ± 0,9	0.857
PTHi media (pg/ml)	267 ± 154	350 ± 194	0.050
n-PCR media (g/kg/día)	0,86 ± 0,3	1,05 ± 0,3	0.000
Kt/v medio	1,3 ± 0,2	1,3 ± 0,3	0.885

Los datos cuantitativos son expresados como media ± desviación estándar.

Abreviaturas: **hs-PCR:** Proteína C reactiva ultrasensible; **PTHi:** Paratohormona intacta; **n-PCR:** tasa de catabolismo proteico normalizada

El modelo de riesgos proporcionales de Cox mostró que el índice de Charlson, los niveles medios de hs-PCR, la albúmina sérica media y los niveles medios de Hb, se asociaron de forma independiente con la mortalidad ajustando para el resto de variables de confusión (Tabla 25).

Tabla 25.- Modelo de regresión proporcional de Cox para estimar los factores de riesgo de mortalidad durante el seguimiento

VARIABLE	COEFICIENTE	ERROR ESTANDAR	RIESGO RELATIVO	IC 95%	P
INDICE CHARLSON	0,125	0,047	1,13	1,03-1,24	0.008
hs-PCR media (mg/L)	0,021	0,005	1,02	1,01-1,03	0.000
Albúmina media (g/dl)	-0,932	0,411	0,39	0,17-0,88	0.023
Hemoglobina media (g/dl)	-0,914	0,225	0,40	0,26-0,62	0.000

Modelo multivariante ajustado para edad y género.

N= 190 pacientes, mortalidad 55 pacientes.

Abreviaturas: **IC:** Intervalo de confianza; **hs-PCR:** Proteína C reactiva ultrasensible

Los pacientes con un ICC más elevado presentaron un mayor riesgo de fallecer, así por cada aumento de 1 punto en el ICC aumentaba la probabilidad de fallecer 1,13 veces. En relación con la hs-PCR, el modelo se construyó utilizando la hs-PCR media, que fue el valor que presentó un RR más elevado en el modelo de Cox ajustando solo para edad y género y además tenía un área mayor bajo la curva ROC. Por cada aumento en los niveles medios de hs-PCR de 10 mg/L, aumentaba la probabilidad de fallecer un

22%. Finalmente, los otros dos parámetros serológicos que se asociaron de forma independiente con la mortalidad fueron la albúmina media y la hemoglobina media. El aumento de los niveles de albúmina de 1gr/dl conllevó un descenso en la probabilidad de fallecer del 59% y lo mismo ocurría con la Hb, así el aumento de los niveles en 1g/dl disminuyó la probabilidad de fallecer un 60% (Tabla 25).

4.7.5 Factores de riesgo de mortalidad y/o morbilidad durante el periodo de seguimiento.

Los pacientes que presentaron el evento compuesto estaban más anémicos, peor nutridos con niveles medios más bajos de albúmina, prealbúmina, transferrina y n-PCR y más inflamados con niveles medios más elevados de leucocitos, PCR, ferritina y fibrinógeno que los pacientes que no presentaron el evento compuesto. No encontramos diferencias en los valores medios de Ca y P pero si en los valores de PTH que eran inferiores en los pacientes que presentaron el evento compuesto. A nivel lipídico los valores medios de colesterol, LDL-colesterol, HDL-colesterol y triglicéridos fueron similares en ambos grupos de pacientes. El valor medio de Kt/v entre los dos grupos de pacientes fue similar (Tabla 26).

Tabla 26.- Parámetros analíticos durante el seguimiento y mortalidad y/o morbilidad

	EXITUS Y/O HOSPITALIZACIÓN (N= 97)	NO EXITUS Y/O HOSPITALIZACIÓN (N= 93)	P
Hemoglobina media (g/dl)	11,1 ± 0,8	11,6 ± 0,6	0.000
Leucocitos/ mcL media	8333 ± 3104	7224 ± 2318	0.006
Albúmina media (g/dl)	3,4 ± 0,4	3,8 ± 0,2	0.000
Prealbúmina media (mg/dl)	25 ± 7	30 ± 6	0.000
Transferrina media (mg/dl)	165 ± 36	180 ± 30	0.002
hs-PCR media (mg/L)	31 ± 31	6 ± 6	0.000
Ferritina media (mg/dl)	518 ± 267	469 ± 202	0.161
Fibrinógeno medio (mg/dl)	489 ± 117	416 ± 82	0.000
Calcio medio (mg/dl)	8,8 ± 0,4	8,9 ± 0,3	0.059
Fósforo medio (mg/dl)	4,7 ± 0,9	4,5 ± 0,8	0.104
PTHi media (pg/ml)	338 ± 232	435 ± 419	0.052
Colesterol medio (mg/dl)	136 ± 26	141 ± 30	0.183
HDL-c medio (mg/dl)	38 ± 9	38 ± 8	0.644
LDL-c medio (mg/dl)	74 ± 20	77 ± 23	0.334
Triglicéridos medio (mg/dl)	127 ± 47	138 ± 60	0.168
n-PCR media (g/kg/día)	0,88 ± 0,3	1,11 ± 0,3	0.000
Kt/v medio	1,28 ± 0,2	1,32 ± 0,3	0.244

Los datos cuantitativos son expresados como media ± desviación estándar.

Abreviaturas: **hs-PCR:** Proteína C reactiva ultrasensible; **PTHi:** Paratohormona intacta; **HDL-c:** colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; **LDL-c:** colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; **n-PCR:** tasa de catabolismo proteico normalizada

En el modelo de riesgos proporcionales de Cox las únicas variables que permanecieron en el modelo y por tanto se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad y/o morbilidad fueron los niveles medios de Hb, la hs-PCR media y el valor medio de n-PCR, todo ello ajustando para el resto de variables de confusión entre ellas el ICC, el tipo de acceso vascular y los niveles medios de albúmina (Tabla 27).

Tabla 27.- Modelo de regresión proporcional de Cox para estimar los factores de riesgo de mortalidad y/o morbilidad durante el seguimiento

VARIABLE	COEFICIENTE	ERROR ESTANDAR	RIESGO RELATIVO	IC 95%	P
Hemoglobina media (g/dl)	-0,694	0,173	0,45	0,35-0,70	0,000
hs-PCR media (mg/L)	0,026	0,004	1,02	1,01-1,03	0,000
n-PCR media (g/kg/día)	-1,036	0,363	0,35	0,17-0,72	0,004

Modelo multivariante ajustado para edad y género, índice de comorbilidad de Charlson, tipo de acceso vascular, albúmina media y fibrinógeno medio.

N= 190 pacientes, mortalidad y/o morbilidad 97 pacientes.

Abreviaturas: **IC:** Intervalo de confianza; **hs-PCR:** Proteína C reactiva ultrasensible, **n-PCR:** tasa de catabolismo proteico normalizada

5. DISCUSIÓN

El propósito de nuestro estudio fue analizar el impacto en términos de supervivencia de la variabilidad en los biomarcadores inflamatorios, específicamente la PCR, en pacientes con ERCT incluidos en programa de HD. Analizamos una cohorte de pacientes incidentes en HD de un único centro que son seguidos longitudinalmente de una forma estrecha, poniendo de manifiesto la alta prevalencia de la inflamación en estos pacientes. Según nuestros hallazgos, la PCR prototipo de reactante de fase aguda, se asoció de manera independiente a mortalidad y morbilidad en pacientes con ERCT. La mayoría de los estudios que analizan la asociación entre inflamación y morbi-mortalidad son trabajos realizados en pacientes prevalentes en HD. Es bien conocido que el procedimiento de la HD por sí misma puede contribuir al estado inflamatorio. La biocompatibilidad de la membrana, el uso de líquidos de diálisis contaminados, la retrofiltración y la frecuencia y duración de la diálisis son factores contribuyentes al proceso inflamatorio y puede actuar como un proceso intercurrente modificando los niveles de marcadores inflamatorios. La peculiaridad de nuestro estudio consiste en que fueron pacientes incidentes en HD y ya la primera determinación de PCR, en el inicio de HD, fue un fuerte predictor tanto de mortalidad como de morbilidad, todo ello después de ajustar para otras variables tan potentes como son edad, existencia de ECV previa, comorbilidad asociada, presencia de anemia y estado nutricional.

Dado que en los pacientes en HD existe una gran variabilidad intra e interindividual en los niveles de PCR, la realización de múltiples medidas de PCR a lo largo del seguimiento demostró ser un mejor predictor de mortalidad frente a una única determinación de PCR. Aunque muchos trabajos previos han analizado la relación entre inflamación y morbi-mortalidad, pocos estudios han utilizado medidas seriadas de la PCR en una evaluación prospectiva como en nuestro análisis.

En el momento actual a pesar de los avances en el tratamiento de diálisis y en los cuidados médicos, hemos observado una elevada mortalidad en nuestros pacientes, relacionada con mayor comorbilidad asociada, con la presencia de inflamación, malnutrición y la utilización de un CVC como acceso vascular.

5.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA MUESTRA

Presentamos el análisis de una serie de pacientes mayores de 18 años de edad que iniciaron programa de HD crónica en el Servicio de Nefrología del Hospital General Universitario de Ciudad Real entre el 1 de enero del 2007 y el 31 de Mayo de 2011. Las características demográficas de nuestra población son similares, en términos generales, a las descritas en otros trabajos. En efecto, la edad media de nuestros pacientes fue de 63 años y el 52% tenían una edad superior a 65 años, datos similares al estudio ANSWER¹⁹⁴. Este estudio observacional, prospectivo y multicéntrico realizado en España entre los años 2003 y 2004, analiza las características socio-demográficas, clínicas y analíticas de una cohorte de 2341 pacientes incidentes en HD comunicando una edad media de 65 años. De manera similar, nuevamente un estudio observacional, multicéntrico realizado en clínicas Fresenius Medical Care de España que incluyó 2637 pacientes incidentes y 4679 pacientes prevalentes en HD, describen una edad media de 65 años en los pacientes que inician HD¹⁷⁵. Esta situación reproduce la tendencia en los últimos años de incluir en HD pacientes cada vez más añosos como también se ha constatado en datos del Registro de Diálisis y Trasplante de la Sociedad Española de Nefrología⁷ donde el 56% de los pacientes que inician HD tenían más de 65 años. La distribución por género de los pacientes mostró una proporción de varones del 60%, similar a lo descrito por Pérez García y cols. en el estudio ANSWER¹⁹⁴ y en otros

estudios españoles como el estudio MAR (Morbidity and Mortality Anaemia Renal)²² y el estudio realizado en clínicas Fresenius Medical Care en España¹⁹⁴.

En nuestros pacientes, la nefropatía diabética fue la principal causa de ERCT afectando al 25% de los pacientes seguida de la patología glomerular que representó el 21% y la nefropatía vascular que afectó al 14% de los pacientes. Nuestros datos están en concordancia con los resultados del Registro Español de Diálisis y Trasplante⁷ donde la etiología más frecuente de la ERCT es la nefropatía diabética (25% de los pacientes) seguida de la nefropatía vascular (17% de los pacientes) lo cual supone que estas dos entidades representan el 42% de todos los pacientes que inician HD. Por el contrario, estos datos son muy diferentes al registro americano donde la nefropatía diabética y la nefropatía vascular juntas suponen más del 70% de los casos de ERCT⁸ lo cual deja entrever diferencias epidemiológicas y/o ambientales entre los diferentes registros.

El análisis de la comorbilidad asociada mostró que el 50% de los pacientes estudiados presentaron un ICC superior a 7 y como era de esperar, la existencia de ECV previa a su entrada en HD fue elevada (40%), así como la presencia de HTA y EVP, datos todos ellos similares a estudios previos^{175,194,195}.

Al inicio de HD el 40% de nuestros pacientes presentaron como acceso vascular un CVC permanente. Estos resultados están en sincronía con estudios previos realizados en España donde se comunica que hasta el 40% de los pacientes incidentes en HD no tienen una fístula arteriovenosa, y como en los últimos años se ha producido un aumento importante en el número de pacientes que inician HD con un CVC¹⁷⁴. Esta propensión se relaciona sobre todo con una variación en las características clínicas de los pacientes que son más ancianos y con mayor porcentaje de diabéticos, así como con

la aparición de una serie de condiciones clínicas que hacen del CVC el acceso vascular más apropiado¹⁷⁶.

5.2 INFLAMACIÓN EN HEMODIÁLISIS

La inflamación constituye un proceso muy prevalente en pacientes con ERC y pacientes incluidos en programa de HD. De todos los marcadores de inflamación, la PCR es uno de los marcadores de riesgo de muerte más extensamente estudiado y utilizado en la práctica clínica^{66,86}.

No existe un acuerdo definitivo para establecer un estado de inflamación asociado a la uremia. De hecho, no existe consenso sobre cuál es el valor de corte “cut-off” de PCR para definir la presencia de inflamación en pacientes con ERC. En población general se establecen tres categorías de riesgo de padecer un proceso inflamatorio y/o infeccioso según los niveles de PCR: riesgo bajo PCR <1 mg/L; riesgo medio PCR 1-3 mg/L y alto riesgo: PCR >10 mg/L⁶⁶. En pacientes con ERC los niveles de PCR suelen estar más elevados que en población general con cifras superiores a 3 mg/L⁷⁵ pero existe una gran variabilidad entre los diferentes trabajos publicados a la hora de establecer un valor de PCR que mejor pueda predecir la mortalidad. La mayoría de los estudios realizando análisis de curvas ROC, determinan diferentes puntos de corte de PCR que son predictivos de mortalidad cardiovascular y mortalidad global en pacientes en HD. Nascimento y cols.⁷⁶ realizando análisis de curvas ROC establecen que el valor de PCR que mejor predice la mortalidad en sus pacientes es de 5.1 mg/L. Por otra parte, Chauveau y cols.¹⁹⁶ utilizan 8 mg/L e Iseki y cols.⁷⁹ usan 10 mg/L como sus

puntos de corte. Con estos datos se sugiere que en los pacientes en HD el punto de corte de PCR en torno a 5 mg/L¹⁹⁷.

Nuestro trabajo mostró que la mediana de los niveles basales de PCR a su entrada en HD era de 8 mg/L. En el análisis de las curvas ROC el valor de hs-PCR que mejor predijo la mortalidad y el evento compuesto (mortalidad y/o morbilidad) fue de 8,35 mg/L y 8,15 mg/L, respectivamente. Tomando como referencia el valor de 8 mg/L, el 50% de nuestros pacientes presentaron un estado de inflamación al inicio de HD pero si consideramos valores de 5 mg/L como aconsejan algunos trabajos¹⁹⁷, el 62% de nuestros pacientes estaban inflamados. En consonancia con nuestros datos, Zimmerman y cols.⁵⁰ analizan 280 pacientes estables en HD encontrando que el 50% de ellos presentan un aumento de reactantes de fase aguda sobre todo PCR y SAA. De manera similar, Zoccali y cols.⁵¹ estudian 138 pacientes en diálisis de los cuales el 62% presentan niveles de PCR superiores a 5 mg/L en ausencia de una infección clínica aparente y algo similar fue descrito por Panichi y cols.¹⁹⁸ que encuentran que el 47% de sus pacientes en HD tienen niveles de PCR superiores a 5 mg/L.

Los pacientes que al inicio de HD estaban más inflamados (hs-PCR >8 mg/l), se caracterizaban por tener una edad más avanzada y había una mayor proporción de varones. Existen estudios realizados en población general⁷² que muestran que la edad se asocia a un aumento de la PCR, como ocurrió en nuestra serie. Además, fueron pacientes con un ICC más elevado y con una mayor prevalencia de ECV previa. La presencia de comorbilidad asociada puede contribuir a la inflamación y a que estos pacientes tengan cifras más elevadas de PCR. De esta forma, distintos estudios examinan la relación entre comorbilidad, medida a través de diferentes marcadores y la

presencia de inflamación. A modo de ejemplo, Snaedal y cols.⁸⁰ encuentran una fuerte asociación entre inflamación (determinada por niveles de PCR) y comorbilidad y eventos clínicos en pacientes en HD; así los pacientes con mayor score de morbilidad tienen niveles más elevados de PCR. En relación con el acceso vascular un 53% de los pacientes del grupo con PCR más elevada eran portadores de un CVC frente a un 26% de pacientes en el grupo con cifras más bajas de PCR. Es sabido que la presencia de un CVC constituye una puerta de entrada para organismos infecciosos y puede favorecer el desarrollo de un proceso inflamatorio y contribuir a niveles más elevados de reactantes de fase aguda¹⁹⁹.

Desde un punto vista nutricional, los pacientes inflamados de nuestro estudio estaban peor nutridos como lo demuestran las cifras más bajas de proteínas viscerales como la albúmina y prealbúmina, al inicio de HD. Aunque muchos factores pueden contribuir al deterioro del estado nutricional en los pacientes en HD, la inflamación puede ser una de las más importantes causas de hipoalbuminemia en ERCT¹³⁹. Kaysen y cols.²⁰⁰ investigan 79 pacientes en HD comparando pacientes con niveles estables de albúmina frente a pacientes en los que se produce un descenso de los niveles de albúmina $>0,3$ g/dl durante el seguimiento encontrando que los niveles de PCR constituyen el predictor primario de los niveles séricos de albúmina. Stenvinkel y cols.²⁰¹ analizan 206 pacientes en HD y comparan dos grupos de pacientes según niveles de PCR (<10 mg/L vs ≥ 10 mg/L) encontrando que los pacientes con mayor nivel de PCR son pacientes de edad más avanzada, con mayor proporción de ECV y de malnutrición. En consecuencia, diferentes autores¹¹⁶ han mostrado una relación inversa

entre los valores séricos de albúmina y niveles de marcadores inflamatorios fundamentalmente PCR, datos similares a los descritos por nuestro grupo.

No encontramos diferencias entre los dos grupos de pacientes en relación con la anemia, pero si existían diferencias estadísticamente significativas en la dosis de rHU-EPO, requiriendo los pacientes con inflamación dosis más elevadas para poder mantener el mismo nivel de Hb y presentando un IRE más elevado. La inflamación juega un papel muy importante en la resistencia al tratamiento con rHU-EPO. Determinadas citoquinas como IL-6 y TNF- α bloquean el proceso de eritropoyesis, como ya demostró Goicoechea y cols.²⁰². Otras causas de resistencia a rHU-EPO fueron analizadas por López Gómez y cols.³⁸ en 1.710 pacientes en HD en España encontrando que la edad, la comorbilidad asociada, los niveles más bajos de albumina y la utilización de un CVC, fueron factores asociados a una resistencia al tratamiento con rHU-EPO. Estos factores junto a la inflamación podrían contribuir a necesitar dosis más altas de EPO para intentar mantener cifras de Hb en rango, como se observó en nuestros enfermos. El hecho de encontrar una correlación negativa entre los niveles de Hb y hs-PCR apoya esta relación.

Cuando analizamos los niveles séricos de otro reactante de fase aguda como es el fibrinógeno, el 66% de nuestros pacientes presentaron valores superiores a 400 mg/dl, considerado el límite superior de la normalidad en nuestro laboratorio. Los pacientes con hs-PCR >8 mg/L presentaban de forma significativa niveles superiores de fibrinógeno que el resto de pacientes. Los niveles séricos de esta proteína se ven influidos por varios factores de riesgo convencionales como son el tabaco, la HTA y la DM⁸⁹ y por factores emergentes como es la inflamación⁹⁰. Es conocido que la ERC se

asocia con valores más elevados de fibrinógeno⁹¹, pero además podría poner de manifiesto el estado inflamatorio que presentaban nuestros pacientes al inicio de HD.

La ferritina también se encontraba más elevada en los pacientes con PCR >8 mg/L. En HD una ferritina sérica elevada puede no ser indicador exclusivo de las reservas de hierro sino que constituye un reactante de fase aguda y puede estar en relación con un proceso inflamatorio. En este sentido, Kalantar-Zadeh y cols.²⁰³ examinan los depósitos de hierro en la médula ósea de 24 pacientes urémicos y muestran que solo los pacientes con una médula ósea totalmente deplecionada de hierro, tenían valores séricos de ferritina más bajos. En el resto de pacientes los depósitos eran independientes de los niveles de ferritina. Por otro lado, Owen y cols.²⁰⁴ estudian en 154 pacientes en HD la relación entre los niveles de PCR y otras medidas de laboratorio como albúmina, prealbúmina, creatinina y ferritina, encontrando una correlación positiva entre los niveles de PCR y ferritina después de ajustar para otras variables confusas como son albúmina y prealbúmina. Por tanto, los niveles más elevados de ferritina en nuestros pacientes al inicio de HD, cuando aún no estaban recibiendo hierro intravenoso podrían estar en relación con un proceso inflamatorio subyacente.

Finalmente, los pacientes inflamados presentaban de forma significativa un mayor recuento de leucocitos que el resto de pacientes. El aumento del número de leucocitos es un indicador de la respuesta celular a la inflamación y también es un parámetro de malnutrición. En esta línea, Reddan y cols.¹⁰⁴ analizan la asociación entre el recuento de leucocitos y mortalidad en 25.661 pacientes en HD, encontrando que los niveles más elevados de neutrófilos constituyen un marcador “alternativo” de inflamación y malnutrición y pueden predecir el riesgo de muerte en HD.

A modo de resumen, en el análisis multivariante las variables que se asociaron de forma independiente con los niveles de hs-PCR al inicio de HD fueron la presencia de un CVC, los niveles más bajo de albúmina, un mayor IRE y el recuento de leucocitos, ajustando para variables demográficas y parámetros analíticos como son la prealbúmina, ferritina, fibrinógeno y transferrina.

Todos estos factores, junto con la propia ERC, la cual constituye por sí misma un estado de inflamación sistémica con un aumento de los niveles de citoquinas pro-inflamatorias¹⁹⁷ podrían explicar el elevado número de pacientes de nuestro estudio que se encontraban “inflamados” en el inicio de HD.

5.2.1 Inflamación, mortalidad y morbilidad

En población general existe un fuerte nexo de unión entre el aumento de los niveles séricos de marcadores inflamatorios, fundamentalmente PCR y el incremento del riesgo de morbilidad y mortalidad, sobre todo cardiovascular^{88,205}. De manera similar a lo ocurrido en población general, diversos estudios realizados en pacientes con ERCT incluidos en programa de HD también encuentran una asociación entre los niveles de PCR y mortalidad^{50,77-79,133,206}.

Una única determinación de PCR puede ser altamente predictiva del pronóstico en pacientes en diálisis, sin embargo no se sabe con claridad si una determinación aislada puede predecir la mortalidad. Como muestran nuestros datos los pacientes que fallecieron tenían niveles basales de PCR más elevados que los pacientes que sobrevivieron. Al categorizar a los pacientes según niveles basales de hs-PCR (≤ 8 mg/L vs >8 mg/L), los pacientes con niveles de hs-PCR más elevados presentaban una

probabilidad de supervivencia a los tres años del 60% frente al 88% de probabilidad de supervivencia que presentaban los pacientes con niveles de hs-PCR ≤ 8 mg/L. En el análisis multivariante de Cox encontramos que, ajustando para otras variables como la edad, género, ICC, tipo de acceso vascular, niveles de albúmina y Hb, los pacientes con niveles basales de hs-PCR superiores a 8 mg/L, presentaron un riesgo de fallecer 3,7 veces superior a los pacientes con niveles ≤ 8 mg/L. Otros investigadores han evaluado la relación entre marcadores inflamatorios y riesgo de muerte en pacientes en HD. Así, Bazeley y cols.⁷⁷ analizando datos del estudio DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) realizado en 5061 pacientes prevalentes en HD encuentran que la determinación de PCR, en adición a otros marcadores inflamatorios como son la albúmina, recuento de leucocitos y ferritina, mejora la predicción de mortalidad al año en los pacientes en HD. Otros estudios^{50,79,133,206} realizados todos ellos en pacientes prevalentes en HD y con un menor número de pacientes pero con alta aplicabilidad han demostrado que una única determinación de PCR permanece en el análisis multivariante como predictor independiente de muerte, ajustando para otros factores de confusión tan potentes como pueden ser la edad, la presencia de ECV previa y los niveles séricos de albúmina. Por el contrario, Owen y cols.²⁰⁴ no encontraron una relación significativa entre el riesgo de muerte y la PCR en pacientes en HD pero probablemente este resultado estuvo condicionado al hecho de que el periodo de seguimiento fue tan solo de 6 meses.

La principal causa de muerte de nuestros pacientes fue la ECV (49% de los pacientes). Lo mismo que sucedió con la mortalidad global, el nivel basal de hs-PCR al inicio de HD estaba más elevado en los pacientes que fallecen por ECV frente a los pacientes que sobreviven y fue un fuerte predictor de mortalidad por ECV en el análisis

multivariante. Concretamente, los pacientes con niveles de hs-PCR >8 mg/L al inicio de HD tenían 3,87 veces más riesgo de morir por ECV que los pacientes con niveles inferiores a 8 mg/L. Según lo publicado existen datos que apoyan la conexión entre PCR y ECV. Zimmerman y cols.⁵⁰ encuentran que la mortalidad cardiovascular aumentaba de forma significativa por cada incremento del cuartil de la PCR, presentando los pacientes del más alto cuartil un riesgo de morir 5,48 veces superior. Yeun y cols.¹³³ observan una similar asociación entre PCR y mortalidad cardiovascular e incluso en el análisis multivariante solo la edad y la PCR permanecen como predictores de mortalidad saliendo del modelo otros factores de riesgo tradicionales.

Analizamos también los pacientes que presentaron el evento compuesto (mortalidad y/o morbilidad). Nuevamente, fueron pacientes de mayor edad, con un ICC más elevado, con una mayor prevalencia de DM y ECV previa y el acceso vascular más utilizado fue un CVC. Presentaban de forma significativa un aumento de parámetros inflamatorios (PCR, fibrinógeno y ferritina) y datos de malnutrición proteica con el descenso de proteínas viscerales (albúmina, prealbúmina y transferrina). En el análisis multivariante, ajustando para otros factores, los pacientes con niveles basales de hs-PCR >8 mg/L tenían el doble de riesgo de presentar el evento compuesto que los pacientes con hs-PCR ≤ 8 mg/L; en cambio la albúmina, prealbúmina y transferrina perdieron su poder predictivo al incluir en el modelo la hs-PCR. La mayoría de los estudios publicados consideran como objetivo principal la mortalidad y realmente hay pocos trabajos en la literatura que consideren como “end-point” la morbilidad aunque ésta sea de gran importancia tanto para el paciente como para los sistemas de salud por los elevados costes que conlleva. Ikizler y cols.¹⁴⁰ estudian 73 pacientes estables en HD los cuales son seguidos durante 15 meses y evalúan la asociación de marcadores

inflamatorios y nutricionales con la hospitalización, demostrando que los pacientes que sufren hospitalización presentan de forma significativa descenso de todos los parámetros nutricionales y un aumento de la PCR permaneciendo en el análisis multivariante solo la PCR. También se ha visto que los pacientes con mayor nivel de PCR tienen un mayor riesgo de eventos cardiovasculares. En este sentido, un análisis *post-hoc* del estudio AURORA (Rosuvastatina y eventos cardiovasculares en pacientes en HD)²⁰⁷ ensayo clínico que incluyó 2.776 pacientes estables en HD para investigar si la administración de Rosuvastatina 10 mg/día disminuye la mortalidad y ECV, mostró que los factores que se asocian con el desarrollo de eventos cardiovasculares son la edad, los niveles de P, la albúmina sérica, el tiempo en diálisis, la presencia de diabetes, de ECV y los niveles de PCR. Todo ello indica que igual que lo hallado en nuestro estudio, la PCR también puede ser un potente predictor de morbilidad en pacientes en HD.

5.2.2 Proteína C Reactiva: medida única *versus* medidas repetidas

En pacientes con ERCT incluidos en programa de HD los mediadores inflamatorios incluida la PCR, están sujetos a una gran variabilidad intra e interindividual. De esta manera, una única determinación del marcador inflamatorio puede impedir al médico obtener información importante sobre la variabilidad de la respuesta inflamatoria y por tanto del proceso subyacente responsable de esta variación. Por este motivo nosotros realizamos determinamos seriadas de PCR con el objeto de conocer como la variabilidad de la PCR a lo largo del seguimiento pudiera afectar al resultado final y predecir mejor la mortalidad que una única medida basal.

Dividimos a los pacientes en tres grupos según la variabilidad de la PCR, así grupo I: pacientes con hs-PCR siempre inferior a 8 mg/L durante todo el seguimiento; grupo II: pacientes con hs-PCR en algún momento superior a 8 mg/L y grupo III: pacientes con hs-PCR siempre superior a 8 mg/L. Los pacientes del grupo III tenían una mortalidad mayor que los otros dos grupos. La probabilidad de supervivencia a los 2 años de iniciada HD de los pacientes del grupo III fue del 65% frente al 90% del grupo II y el 93% del grupo I; del mismo modo tanto las hospitalizaciones como la aparición de un evento cardiovascular de “novo” fue superior en el grupo III que en el resto de pacientes. La peor supervivencia del grupo III pudiera explicarse por un patrón continuo de respuesta inflamatoria sistémica en el contexto de una población más longeva, con mayor comorbilidad, más desnutrida y con un peor acceso vascular. Muchos factores pueden contribuir a esta inflamación crónica en HD, entre ellos la biocompatibilidad de la membrana del dializador, la contaminación del líquido de diálisis, la utilización de un CVC como acceso vascular y la aparición de eventos clínicos intercurrentes. Todos nuestros pacientes se dializaban con membranas biocompatibles y aunque es un estudio retrospectivo de mucho tiempo de seguimiento, con muchas sesiones de HD, los análisis microbiológicos realizados en el líquido de diálisis durante los años del estudio siempre cumplían los niveles de endotoxinas $\leq 0,03$ EU/ml. Por todo ello, lo más probable es que ese estado inflamatorio permanente esté sobre todo en relación con la comorbilidad asociada, la aparición de eventos clínicos “de novo” y la utilización de un CVC como acceso vascular.

Nuestros resultados coinciden en gran medida con los encontrados en diversos estudios longitudinales que han demostrado que los pacientes en HD con elevaciones

persistentes de la PCR a lo largo del seguimiento tenían peor pronóstico que los pacientes con niveles más bajos o elevaciones aisladas de la PCR^{76,81,82}. Así, Nascimento y cols.⁷⁶ estudian una cohorte de 180 pacientes en HD con determinaciones bimensuales de PCR. Excluyendo los pacientes con enfermedad inflamatoria o infección encontraron que los pacientes con niveles de PCR persistentemente superiores a 5.1 mg/L presentaban un mayor riesgo de fallecer que el resto de pacientes.

El número de pacientes de nuestro trabajo que fue tratado con técnicas de HD hemodiafiltración “on line” fue pequeño (12,5%) y no constituyó el objetivo de nuestro estudio, encontramos que había un menor número de pacientes con técnicas “on line” en el grupo III frente al resto de grupos. Se ha publicado que las técnicas de hemodiafiltración “on line” son más efectivas en el aclaramiento de biomarcadores de inflamación^{208,209} aunque existe una gran controversia con respecto a los niveles de PCR. Existen estudios que observan un descenso en este parámetro^{198,210} pero otros trabajos como los realizados por Maduell y cols.²¹¹ y Ariza y cols.²¹² fueron incapaces de demostrar descenso de los niveles de PCR asociados al transporte convectivo.

La determinación de hs-PCR cada 4 meses durante los dos primeros años del seguimiento y posteriormente cada 6 meses hasta la finalización del estudio o aparición del evento compuesto nos permitió conocer en cada paciente la media de todas las hs-PCR, la mediana y el valor máximo de hs-PCR en cada paciente. Encontramos una excelente correlación entre las diferentes determinaciones de hs-PCR lo cual proporcionó validez interna a nuestro estudio. El valor de hs-PCR que presentó una mayor área bajo la curva ROC para predecir la mortalidad fue la hs-PCR media (AUC 0.81; $P < 0.0001$). En el modelo multivariante de Cox ajustando para edad y género, la

hs-PCR media fue el predictor más fuerte de mortalidad con un riesgo relativo superior al riesgo relativo de la hs-PCR basal. Nuestros resultados son similares a otros trabajos publicados en la literatura. Snaedal y cols.⁸⁰ realizan determinaciones de PCR cada tres meses en 228 pacientes prevalentes en HD encontrando que la PCR mediana fue el valor que más se asoció con la mortalidad, mejor que la PCR basal que en este caso no fue significativo. Todo esto nos sugiere que en la práctica clínica, la monitorización frecuente de la respuesta inflamatoria con la realización de medidas repetidas puede ser de utilidad para el seguimiento del paciente, permitiéndonos una estimación más precisa del perfil de riesgo del paciente en HD así como explorar la causa subyacente del proceso inflamatorio e intentar establecer las medidas terapéuticas apropiadas.

5.2.3 Inflamación y Aterosclerosis: Mecanismos patogénicos

La inflamación crónica puede contribuir al desarrollo de aterosclerosis y por tanto a un mayor riesgo de morbi y mortalidad cardiovascular. Todo el proceso de aterosclerosis, desde la lesión más precoz consistente en la formación de la estría grasa hasta las lesiones más avanzadas de placas fibróticas, está fuertemente unido a una respuesta inflamatoria y a la disfunción endotelial¹²⁰⁻¹²³ procesos ambos muy frecuentes en pacientes con ERCT.

Diferentes estudios realizados en pacientes con ERC examinan la relación entre marcadores inflamatorios y enfermedad vascular. De esta manera, Stenvinkel y cols.¹⁰⁹ analizan 109 pacientes en situación prediálisis encontrando una asociación significativa entre los niveles de PCR y el engrosamiento íntimo-medio de la carótida. Chen y cols.¹⁴¹ estudian los factores de riesgo de EVP en una gran cohorte de pacientes con ERC como es el estudio CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) existiendo una

asociación entre los niveles de PCR y la presencia de EVP, después de ajustar para factores de riesgo tradicionales de ECV; y resultados similares se han comunicado en pacientes en HD como muestran Vega y cols.²¹³ que analizan los factores de riesgo de EVP en 220 pacientes estables en HD encontrando niveles más elevados de PCR en los pacientes con EVP y en los pacientes que fallecen durante el seguimiento.

La PCR puede contribuir directamente a la patogénesis de la aterosclerosis a través de varios mecanismos: a) unión a las células endoteliales dañadas y activación del sistema del complemento favoreciendo la formación de células espumosas; b) unión a lipoproteínas de baja densidad y muy baja densidad por un mecanismo dependiente del calcio, favoreciendo la agregación de las mismas y finalmente c) estimulación de la síntesis de factores tisulares por parte de los monocitos e inducción de la expresión de moléculas de adhesión contribuyendo de esta manera al efecto pro-inflamatorio sobre las células endoteliales²¹⁴.

5.3 CORRELACIÓN ENTRE MARCADORES INFLAMATORIOS Y MARCADORES NUTRICIONALES

En el estudio realizado encontramos una correlación entre marcadores inflamatorios, en este caso hs-PCR, ferritina y fibrinógeno con marcadores nutricionales como son la albúmina y prealbúmina. Aunque todas las correlaciones fueron estadísticamente significativas, la correlación entre los niveles de hs-PCR y albúmina fue la que presentó un coeficiente más elevado. Además, en el análisis de regresión lineal múltiple, la hs-PCR al inicio de HD se asoció de forma independiente con los

niveles de albúmina, aún después de ajustar para variables que pueden confundir. El descenso de la albúmina en 1 gr/dl supuso un aumento de la hs-PCR en 12,8 mg/L. Varios estudios han encontrado una relación entre los niveles de albúmina y PCR con resultados similares a los hallados por nosotros. En este sentido, Owen y cols.²⁰⁴ analizan la asociación entre PCR y otros marcadores séricos en 1054 pacientes en HD, encontrando una correlación inversa entre PCR y albúmina ($r = -0.254$; $P < 0.001$), PCR y prealbúmina ($r = -0.354$; $P < 0.001$) y una correlación directa entre PCR y ferritina ($r = 0.148$; $P < 0.001$). De manera similar a nuestros resultados, los valores de los coeficientes de correlación fueron relativamente bajos lo cual significa que parte de la variabilidad de la prueba se explica por factores diferentes a los que estamos analizando, pero los valores de P tan significativos hace casi improbable que las asociaciones sean debidas al azar. Kaysen y cols.²¹⁵ exploran los efectos de la PCR sobre la albúmina sérica en 364 pacientes en HD, utilizando como variable dependiente la albúmina y comprobando en el análisis multivariante, que el aumento de 1 unidad del logaritmo de la PCR supone un descenso de la albúmina de 0,175 g/dl, ajustando para otros factores que podrían influir de forma equivocada sobre los niveles de albúmina como son la tasa de catabolismo proteico normalizada, la raza y la presencia de DM.

Los niveles séricos de albúmina pueden estar condicionados por otros factores diferentes a la ingesta proteica y el estado nutricional. En efecto, determinadas circunstancias como son la edad, la presencia de comorbilidad asociada (ECV y DM), y la inflamación sistémica, pueden estar fuertemente asociadas con los niveles de albúmina⁴¹, factores todos ellos presentes en nuestros pacientes. La interacción entre el estado nutricional y el estado inflamatorio es compleja y diferentes mecanismos

explican este nexo de unión. La albúmina constituye un reactante de fase aguda negativo. De esta manera, ante un estímulo inflamatorio determinadas citoquinas pro-inflamatorias como IL-6 y TNF- α estimulan la síntesis hepática de PCR y ferritina y recíprocamente suprimen la síntesis de albúmina, prealbúmina y transferrina por parte del hígado. Además, el TNF- α no solo promueve el proceso catabólico sino que produce una supresión en la síntesis de proteínas e induce a la pérdida de apetito y a la anorexia⁴¹.

5.4 MORTALIDAD Y MORBILIDAD EN HD: FACTORES DE RIESGO

A pesar de muchos años de esfuerzo y trabajo en la optimización de las técnicas de HD y en el cuidado de los pacientes, las tasas de mortalidad en HD siguen siendo inaceptablemente altas.

En nuestro estudio fallecieron el 29% de los pacientes lo que supone una tasa de mortalidad anual en torno al 12%. Son cifras de mortalidad similares a otros estudios realizados en Europa. En el estudio ANSWER, Cuevas y cols.¹⁸² describen una tasa de mortalidad anual del 14%, Pérez García y cols.¹⁷⁵ en el estudio realizado en clínicas Fresenius Medical Care en España encuentran una tasa de mortalidad anual del 12%. En el estudio DOPPS²¹⁶ la tasa de mortalidad en Europa se sitúa en el 16% siendo una tasa de mortalidad inferior a la de Estados Unidos que fue del 22%.

En nuestro análisis, un importante número de pacientes fallecieron durante los dos primeros años después de su inclusión en programa de HD con una mortalidad anual muy superior a la tasa de mortalidad en los años posteriores. Estudios previos observacionales realizados en pacientes incidentes en HD han descrito una elevada mortalidad fundamentalmente durante el primer año después de iniciada la HD,

llegando a representar el 35% de todas las muertes²¹⁷. Esta elevada mortalidad de forma precoz también se ha podido constatar en pacientes en HD incluidos en lista de espera de TX renal que en principio son pacientes con una menor comorbilidad. En este sentido, Hernández y cols.²¹⁸ muestran que el mayor número de fallecimientos ocurrió durante los dos primeros años después de su inclusión en lista de espera de TX renal, periodo de tiempo que, en principio, suele coincidir con su entrada en HD. Incluso hay autores que han comunicado una mayor mortalidad durante los primeros 120 días en HD. Así, en el estudio DOPPS, Bradbury y cols.¹⁸⁰ encuentran una tasa de mortalidad del 28% durante este periodo de tiempo frente al 22% en el periodo posterior hasta completar el primer año. En nuestro estudio, todos los pacientes que fueron incluidos tenían al menos un periodo de seguimiento de 4 meses. Por este motivo no pudimos calcular la tasa de mortalidad en este periodo de tiempo pero si fue muy evidente la elevada tasa de mortalidad en los dos primeros años lo cual está en consonancia con lo descrito en la literatura.

La principal causa de muerte fue la ECV la cual supuso el 49% de todos los fallecimientos de nuestra serie seguida de la causa infecciosa y la tumoral. Son resultados similares a estudios previos. Ortiz y cols.⁹ describen a la ECV como la principal causa de muerte en los pacientes con ERCT seguida de la causa infecciosa y la tumoral. La patología cardíaca fue la principal causa de muerte por ECV en nuestros pacientes. En el estudio HEMO¹⁰, ensayo clínico, aleatorizado, multicéntrico, que incluyó a 1846 pacientes en HD se analizan los efectos de la dosis de diálisis y flujo de la membrana sobre la morbilidad y mortalidad en pacientes en HD, describiendo una mortalidad de causa cardíaca en el 40% de los pacientes, no encontrando diferencias significativas entre los diferentes grupos de pacientes. En España Cuevas y cols.¹⁸² en el

estudio ANSWER y Pérez García y cols¹⁷⁵ comunican que entre el 45%-50% de los pacientes fallecen por ECV siendo la patología cardíaca la afección cardiovascular más frecuente.

Los factores de riesgo muerte en nuestros pacientes al inicio de HD fueron en el análisis univariado la edad más avanzada, la presencia de ECV previa a su entrada en HD, un ICC más elevado y tener un CVC como acceso vascular. Asimismo, además de niveles más elevados de hs-PCR, presentaban parámetros analíticos de malnutrición con niveles más bajos de albúmina, prealbúmina y transferrina. En el análisis multivariante, las únicas variables que permanecieron en el modelo y que por tanto se asociaron de forma independiente con la mortalidad fueron el ICC, la presencia de un CVC y los niveles de hs-PCR. Incorporando estos tres factores en un modelo de riesgo compuesto, los pacientes que tenían dos factores de riesgo presentaron un riesgo de fallecer 10 veces superior que los pacientes sin ningún factor. Esto es de gran importancia porque dos de estos factores, el tipo de acceso vascular y la presencia de inflamación, son factores potencialmente modificables lo cual puede conllevar una mejora en el pronóstico vital de nuestros pacientes en HD.

Nuestros resultados coinciden con lo publicado en varios estudios que han analizado los factores de riesgo de mortalidad y morbilidad en pacientes en HD^{180,182,216,219-221}. De esta manera, se ha relacionado con la edad, la presencia de ECV previa, DM, comorbilidad asociada, tipo de acceso vascular, alteraciones del metabolismo óseo, malnutrición e inflamación. A modo de ejemplo, Holme y cols.²²² elaboran un modelo pronóstico de mortalidad global en pacientes en HD a partir de la base de datos del estudio AURORA (Assessments of Survival and Cardiovascular Events). En dicho modelo pronóstico las variables con más capacidad para discriminar

mortalidad fueron la edad, la historia previa de ECV, la DM y analíticamente los niveles de PCR y albúmina. Recientemente, Flöege y cols.²²³ han elaborado un “score” de riesgo de muerte en pacientes incidentes en HD a partir de una gran base de datos que incluye 11.508 pacientes en HD en clínicas Fresenius Medical Care, encontrando como predictores de mortalidad la edad, el IMC, la historia de ECV o cáncer, el uso de un CVC y desde un punto de vista analítico los niveles de hemoglobina, PCR, ferritina y creatinina.

La mayoría de los estudios comentados previamente describen a la edad como un factor pronóstico en pacientes en HD. En nuestro análisis la probabilidad de muerte fue más elevada, en los pacientes mayores de 67 años. De igual manera, la historia previa de ECV también se asoció con una disminución de la supervivencia. En cambio, en el análisis multivariante ambas variables perdieron la significación. La utilización de una variable más potente como es el ICC adaptado para la edad, que ya incluye la ECV y la edad puede explicar porque ambas variables salen del modelo. De esta manera construimos un nuevo modelo sin incluir el ICC y tanto la edad como la ECV constituyendo un factor de riesgo de muerte junto con los niveles de hs-PCR y el tipo de acceso vascular (datos no mostrados).

Estudios observacionales han demostrado que en los pacientes con ERCT la comorbilidad es considerada como un fuerte factor pronóstico de supervivencia¹⁶⁵. De los diferentes índices elaborados para medir la comorbilidad en ERCT, el ICC es el predictor más fiable y preciso de mortalidad en HD¹⁷⁰ siendo el que mejor discrimina la supervivencia de estos pacientes y es probablemente el más usado y recomendado en la ERCT¹⁶. En nuestro trabajo, los pacientes con un ICC superior a 7 tenían el doble de

probabilidad de morir que los pacientes con un ICC menor o igual a 7 y desde un punto de vista cuantitativo, el incremento de 1 punto en el ICC supone un 22% más de riesgo de morir, todo ello después de ajustar para otros factores. En la literatura diferentes autores han analizado el impacto de la comorbilidad, medida a través del ICC, sobre el pronóstico de los pacientes con ERCT^{170,224} siendo incluso un factor más potente que la edad¹⁶⁴. Por tanto, la utilización de un índice de comorbilidad, en este caso el ICC cuyos datos son fáciles de obtener y medir en pacientes incidentes en HD nos puede proporcionar una valiosa información sobre el pronóstico de nuestros pacientes.

El manejo del acceso vascular constituye un elemento clave en el cuidado del paciente en HD. Es fundamental incrementar el uso de una FAV frente a un CVC teniendo en cuenta la menor tasa de mortalidad y morbilidad asociada al uso de una FAV¹⁷⁹. En nuestros resultados, la presencia de un CVC constituyó un predictor independiente de muerte, de esta manera, la presencia de un CVC confiere el triple de riesgo de morir frente a los pacientes con una FAV autóloga o heteróloga; del mismo modo aumenta el riesgo de mortalidad y morbilidad 1,8 veces frente a los pacientes con FAV. Hay muchos estudios en la literatura que describen la asociación entre el tipo de acceso vascular y mortalidad y morbilidad en pacientes en HD^{180-182,184}. A modo de resumen, Ravani y cols.¹⁸³ en una revisión sistemática realizada con el objetivo de cuantificar la asociación entre el tipo de acceso vascular y la mortalidad en pacientes en HD, mostraron que los pacientes con un CVC tenían un mayor riesgo de morir, de desarrollar infecciones graves y de presentar eventos cardiovasculares. Por todo ello, nos encontramos ante una variable potencialmente modificable y es necesario realizar

esfuerzos adicionales para lograr que los pacientes en HD tengan una FAV como acceso vascular, debiendo ser considerada una técnica mandataria y no electiva, en aras de intentar salvar vidas y evitar muchos gastos médicos innecesarios.

La albúmina constituye un fuerte predictor de mortalidad. Numerosos estudios han demostrado que niveles más bajos de albúmina sérica se asocian con una mayor mortalidad en HD^{114,115,225,226}. Un meta-análisis de 38 estudios con un total de 265.330 pacientes en HD mostró una relación inversa entre albúmina sérica y mortalidad de cualquier causa y mortalidad cardiovascular²²⁷. En nuestro estudio, en el análisis univariado los pacientes que fallecieron o presentaron el evento compuesto presentaron de forma significativa parámetros de malnutrición con niveles más bajos de albúmina, prealbúmina y transferrina. Los pacientes con niveles séricos de albúmina > 3,8 g/dl tenían una probabilidad de supervivencia mayor que los pacientes con una albúmina ≤ 3,8 g/dl. Considerando conjuntamente pacientes inflamados y malnutridos (hs-PCR>8 mg/L y albúmina ≤ 3,8 g/dl), la supervivencia fue claramente inferior en los pacientes con datos de inflamación y malnutrición. En el análisis multivariante los marcadores nutricionales se silencian y pierden su significación no encontrando además interacción significativa entre la albúmina y la PCR. En concordancia con estos hallazgos, estudios en los cuales el efecto de la inflamación (medida por niveles de PCR), también es contabilizada en el análisis de regresión, los niveles de albúmina tienden a perder su poder predictivo^{50,133,228} lo cual sugiere que la inflamación tiene un mayor poder predictivo de mortalidad. Por tanto, la presencia de inflamación aguda o crónica podría

por tanto limitar la especificidad de la albúmina sérica como marcador nutricional y comportarse más como un reactante de fase aguda.

Nuestro estudio nos ha permitido ver la evolución de los niveles de albúmina durante el seguimiento. Así, los pacientes que sobrevivieron tenían una albúmina media superior a su albúmina basal y a su vez, superior a la albúmina media de los pacientes que fallecieron. En este caso, en el análisis multivariante la albúmina media si constituyó un predictor independiente de mortalidad, igual que los valores medios de n-PCR, ambos reflejo del estado nutricional. Estudios longitudinales han demostrado que el aumento progresivo de los niveles de albúmina en el tiempo se asocian con un mejor pronóstico del paciente²²⁹. Por consiguiente, abordar la hipoalbuminemia constituye una oportunidad para la potencial mejora en los resultados de hospitalización y mortalidad de esta población.

Múltiples estudios han demostrado que la anemia es un factor de riesgo de hospitalización y mortalidad, incluida la cardiovascular, en los pacientes en HD^{149,150,152}. En nuestro estudio los niveles medios de Hb constituyeron un factor de riesgo independiente de fallecer no así los niveles en el momento de iniciar HD. En este sentido, el aumento de 1 gr/dl en los valores medio de Hb supuso un descenso en la probabilidad de muerte de un 60%, ajustando para otras variables. Trabajos previos como el realizado por Fort y cols.²³⁰ muestran en un estudio prospectivo de pacientes incidentes en HD realizado en España un descenso en el riesgo de muerte asociado al incremento en los niveles de Hb durante el seguimiento, ajustando para otros factores de confusión. Es por tanto fundamental tratar de una forma correcta la anemia en los

pacientes en HD, estudiar todas las posibles causas de la misma y en caso de resistencia al tratamiento con rHU-EPO buscar un posible estado de inflamación crónica o un proceso subclínico que lo justifique.

5.5 LIMITACIONES

Nuestro estudio presenta ciertas limitaciones:

- Estudio retrospectivo observacional que contiene varios sesgos de información en la recogida de las variables. Para minimizarlos, se ha procedido a la recogida de datos siguiendo un protocolo estandarizado y con una definición de las variables preestablecidas. De igual modo, llevamos a cabo un análisis estadístico riguroso mediante modelos de regresión.
- Se realizó el estudio a todos los pacientes consecutivos, que iniciaron programa de HD en un solo centro, durante un periodo de tiempo concreto. Es posible que se incluyeran pacientes con procesos inflamatorios y/o infecciosos activos, bien al inicio de HD o durante el seguimiento, que podrían condicionar niveles más elevados de PCR. Por ello, nuestros resultados podrían no ser extrapolables a otras poblaciones.
- Solo utilizamos como marcador inflamatorio la PCR y no otros marcadores como citoquinas e interleuquinas. Sin embargo, son marcadores difíciles de medir en la práctica clínica son menos precisos e inestables con una disponibilidad limitada por los diferentes laboratorios.

- El estado nutricional solo fue valorado por niveles de albúmina y no utilizamos otros parámetros nutricionales como la Evaluación Global Subjetiva (SGA)²³¹. La SGA constituye un fuerte predictor de mortalidad, pero su sensibilidad, precisión y reproducibilidad en el tiempo no han sido bien estudiadas. Por el contrario, diferentes sociedades y guías consideran a la albúmina un marcador útil y válido del estado nutricional en HD^{190,232}.

6. CONCLUSIONES

Del análisis de los factores de riesgo de morbilidad y mortalidad de los pacientes incidentes en HD en nuestro centro, podemos extraer las siguientes conclusiones:

1. Los niveles séricos de PCR, tanto basales, como sus variaciones a lo largo del seguimiento, constituyen un fuerte predictor de mortalidad y morbilidad en los pacientes con ERCT que inician tratamiento con HD.
2. El punto de corte de la PCR que mejor predice la mortalidad y morbilidad en nuestro estudio es de 8 mg/L. Los niveles superiores a este valor nos deben alertar para monitorizar estrechamente a estos pacientes e investigar la búsqueda de tratamientos más específicos.
3. La monitorización de forma regular de los niveles de PCR ofrece ventajas en relación a su capacidad predictiva de mortalidad, frente a la realización de una única determinación.
4. Existe una estrecha correlación entre los niveles séricos de PCR y los marcadores nutricionales, especialmente con la albúmina. Por tanto, los valores de PCR y albúmina pueden reflejar un estado inflamatorio crónico subyacente que aumenta la morbilidad y la mortalidad en los pacientes tratados con HD.
5. La comorbilidad asociada, determinada a través del ICC, la utilización de un CVC como acceso vascular, la presencia de malnutrición y de anemia son otros factores de riesgo independientes de mortalidad y morbilidad, especialmente en pacientes con inflamación crónica.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
2. KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.
3. Otero A, Gayoso P, Garcia F, de Francisco AL. Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: results of the pilot Spanish EPIRCE study. *Kidney Int Suppl* 2005:S16-9.
4. Alcazar R, Egocheaga MI, Orte L, et al. SEN-SEMFYC consensus document on chronic kidney disease. *Nefrologia* 2008;28:273-82.
5. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341:1725-30.
6. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2001;12:589-97.
7. Registro Diálisis y Trasplante de la Sociedad Española de Nefrología. Informe de Diálisis y Trasplante 2013 (Accessed 2014, 2015, at <http://www.senefro.org/>.)
8. U.S. Renal Data System, USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2013. at <http://www.usrds.org/atlas.aspx>.)
9. Ortiz A, Covic A, Fliser D, et al. Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. *Lancet* 2014;383:1831-43.

10. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int* 2004;65:2380-9.
11. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:S16-23.
12. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000;58:353-62.
13. Park M, Hsu CY, Li Y, et al. Associations between kidney function and subclinical cardiac abnormalities in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1725-34.
14. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney international* 1995;47:186-92.
15. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
16. van Manen JG, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, Bossuyt PM, Krediet RT. How to adjust for comorbidity in survival studies in ESRD patients: a comparison of different indices. *Am J Kidney Dis* 2002;40:82-9.
17. de Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA* 2009;302:1782-9.
18. de Jager DJ, Vervloet MG, Dekker FW. Noncardiovascular mortality in CKD: an epidemiological perspective. *Nat Rev Nephrol* 2014.
19. Cases A, Vera M, Lopez Gomez JM. Cardiovascular risk in patients with chronic renal failure. Patients in renal replacement therapy. *Nefrologia* 2002;22 Suppl 1:68-74.

20. Park SH, Stenvinkel P, Lindholm B. Cardiovascular biomarkers in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2012;22:120-7.
21. Levey AS. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: where do we start? *Am J Kidney Dis* 1998;32:S5-13.
22. Portoles J, Lopez-Gomez JM, Aljama P. Cardiovascular risk in hemodialysis in Spain: prevalence, management and target results (MAR study). *Nefrologia* 2005;25:297-306.
23. Shafi T, Sozio SM, Bandeen-Roche KJ, et al. Predialysis Systolic BP Variability and Outcomes in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2014.
24. Lopez-Gomez JM, Verde E, Perez-Garcia R. Blood pressure, left ventricular hypertrophy and long-term prognosis in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl* 1998;68:S92-8.
25. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003;63:793-808.
26. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-62.
27. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:877-84.

28. de Boer IH, Astor BC, Kramer H, et al. Lipoprotein abnormalities associated with mild impairment of kidney function in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:125-32.
29. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int* 2014.
30. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-16.
31. Young DO, Lund RJ, Haynatzki G, Dunlay RW. Prevalence of the metabolic syndrome in an incident dialysis population. *Hemodial Int* 2007;11:86-95.
32. Perez de Jose A, Verdalles-Guzman U, Abad S, et al. Metabolic syndrome is associated with cardiovascular events in haemodialysis. *Nefrologia* 2014;34:69-75.
33. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991;121:293-8.
34. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, et al. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:217-24.
35. Shah DS, Polkinghorne KR, Pellicano R, Kerr PG. Are traditional risk factors valid for assessing cardiovascular risk in end-stage renal failure patients? *Nephrology (Carlton)* 2008;13:667-71.
36. Slinin Y, Foley RN, Collins AJ. Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients: the USRDS waves 1, 3, and 4 study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1788-93.
37. Roberts TL, Foley RN, Weinhandl ED, Gilbertson DT, Collins AJ. Anaemia and mortality in haemodialysis patients: interaction of propensity score for predicted anaemia and actual haemoglobin levels. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1652-62.

38. Lopez-Gomez JM, Portoles JM, Aljama P. Factors that condition the response to erythropoietin in patients on hemodialysis and their relation to mortality. *Kidney Int Suppl* 2008:S75-81.
39. Lopez-Gomez JM, Villaverde M, Jofre R, Rodriguez-Benitez P, Perez-Garcia R. Interdialytic weight gain as a marker of blood pressure, nutrition, and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2005:S63-8.
40. Takahashi R, Ito Y, Takahashi H, et al. Combined values of serum albumin, C-reactive protein and body mass index at dialysis initiation accurately predicts long-term mortality. *Am J Nephrol* 2012;36:136-43.
41. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003;42:864-81.
42. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, McAllister CJ, Kopple JD. A low, rather than a high, total plasma homocysteine is an indicator of poor outcome in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:442-53.
43. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Fibrinogen, mortality and incident cardiovascular complications in end-stage renal failure. *J Intern Med* 2003;254:132-9.
44. Lopez Gomez JM, Jofre R, Cases A. Cardiovascular risk factors in chronic renal failure. *Nefrologia* 2002;22 Suppl 1:59-67.
45. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005;293:1737-45.

46. De Santo NG, Cirillo M, Perna A, et al. The heart in uremia: role of hypertension, hypotension, and sleep apnea. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2001;38:S38-46.
47. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature* 2002;420:853-9.
48. Koj A. Initiation of acute phase response and synthesis of cytokines. *Biochim Biophys Acta* 1996;1317:84-94.
49. Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature* 2002;420:846-52.
50. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999;55:648-58.
51. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, et al. Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. *Creed Investigators. Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis Patients. J Hypertens* 2000;18:1207-13.
52. Jofre R, Rodriguez-Benitez P, Lopez-Gomez JM, Perez-Garcia R. Inflammatory syndrome in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:S274-80.
53. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:505-21.
54. Wang AY, Wang M, Woo J, et al. Inflammation, residual kidney function, and cardiac hypertrophy are interrelated and combine adversely to enhance mortality and cardiovascular death risk of peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2186-94.

55. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, et al. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia--the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int* 2005;67:1216-33.
56. Suliman ME, Heimbürger O, Barany P, et al. Plasma pentosidine is associated with inflammation and malnutrition in end-stage renal disease patients starting on dialysis therapy. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1614-22.
57. Dounousi E, Papavasiliou E, Makedou A, et al. Oxidative stress is progressively enhanced with advancing stages of CKD. *Am J Kidney Dis* 2006;48:752-60.
58. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 2003;144:2195-200.
59. Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, Juncos LA, Wang Z, Hall JE. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014;7:75-88.
60. Jolly S, Chatatalsingh C, Bargman J, Vas S, Chu M, Oreopoulos DG. Excessive weight gain during peritoneal dialysis. *Int J Artif Organs* 2001;24:197-202.
61. Enia G, Mallamaci F, Benedetto FA, et al. Long-term CAPD patients are volume expanded and display more severe left ventricular hypertrophy than haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1459-64.
62. Santoro A, Mancini E. Is hemodiafiltration the technical solution to chronic inflammation affecting hemodialysis patients? *Kidney Int* 2014;86:235-7.
63. Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, et al. Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both hemodialysis and pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010;77:550-6.

64. Lopez-Gomez JM, Perez-Flores I, Jofre R, et al. Presence of a failed kidney transplant in patients who are on hemodialysis is associated with chronic inflammatory state and erythropoietin resistance. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2494-501.
65. Nassar GM, Fishbane S, Ayus JC. Occult infection of old nonfunctioning arteriovenous grafts: a novel cause of erythropoietin resistance and chronic inflammation in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2002:49-54.
66. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
67. Gauldie J, Richards C, Harnish D, Lansdorp P, Baumann H. Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:7251-5.
68. Moshage HJ, Janssen JA, Franssen JH, Hafkenscheid JC, Yap SH. Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *J Clin Invest* 1987;79:1635-41.
69. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001;38:189-97.
70. Janeway CA, Jr., Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2002;20:197-216.
71. Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol* 1983;34:141-212.

72. Woloshin S, Schwartz LM. Distribution of C-reactive protein values in the United States. *N Engl J Med* 2005;352:1611-3.
73. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387-97.
74. Ockene IS, Matthews CE, Rifai N, Ridker PM, Reed G, Stanek E. Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adults. *Clin Chem* 2001;47:444-50.
75. Simmons EM, Himmelfarb J, Sezer MT, et al. Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2004;65:1357-65.
76. Nascimento MM, Pecoits-Filho R, Qureshi AR, et al. The prognostic impact of fluctuating levels of C-reactive protein in Brazilian haemodialysis patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2803-9.
77. Bazeley J, Bieber B, Li Y, et al. C-reactive protein and prediction of 1-year mortality in prevalent hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2452-61.
78. Kawaguchi T, Tong L, Robinson BM, et al. C-reactive protein and mortality in hemodialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephron Clin Pract* 2011;117:c167-78.
79. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1956-60.
80. Snaedal S, Heimburger O, Qureshi AR, et al. Comorbidity and acute clinical events as determinants of C-reactive protein variation in hemodialysis patients: implications for patient survival. *Am J Kidney Dis* 2009;53:1024-33.

81. Meuwese CL, Snaedal S, Halbesma N, et al. Trimestral variations of C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha are similarly associated with survival in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1313-8.
82. den Elzen WP, van Manen JG, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker FW. The effect of single and repeatedly high concentrations of C-reactive protein on cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients starting with dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1588-95.
83. Carrero J. Inflamación en diálisis. Lorenzo-Sellarés V, López-Gómez JM. *Nefrología al día* (Internet) 2ª ed Barcelona(Spain): Sociedad Española de Nefrología/Plus Medical 29/01/2013[cited 2014 Mar 22] <http://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.2010.pub1.ed80.chapter2911> .
84. Panichi V, Maggiore U, Taccola D, et al. Interleukin-6 is a stronger predictor of total and cardiovascular mortality than C-reactive protein in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1154-60.
85. Pecoits-Filho R, Barany P, Lindholm B, Heimbürger O, Stenvinkel P. Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1684-8.
86. Tripepi G, Mallamaci F, Zoccali C. Inflammation markers, adhesion molecules, and all-cause and cardiovascular mortality in patients with ESRD: searching for the best risk marker by multivariate modeling. *J Am Soc Nephrol* 2005;16 Suppl 1:S83-8.
87. Rao M, Guo D, Perianayagam MC, et al. Plasma interleukin-6 predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45:324-33.
88. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 2012;367:1310-20.

89. Lee AJ, Lowe GD, Woodward M, Tunstall-Pedoe H. Fibrinogen in relation to personal history of prevalent hypertension, diabetes, stroke, intermittent claudication, coronary heart disease, and family history: the Scottish Heart Health Study. *Br Heart J* 1993;69:338-42.
90. Ridker PM. Inflammation, atherosclerosis, and cardiovascular risk: an epidemiologic view. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999;10 Suppl 1:S9-12.
91. Sechi LA, Zingaro L, Catena C, De Marchi S. Increased fibrinogen levels and hemostatic abnormalities in patients with arteriolar nephrosclerosis: association with cardiovascular events. *Thromb Haemost* 2000;84:565-70.
92. Bostom AG, Shemin D, Lapane KL, et al. Hyperhomocysteinemia, hyperfibrinogenemia, and lipoprotein (a) excess in maintenance dialysis patients: a matched case-control study. *Atherosclerosis* 1996;125:91-101.
93. Oda H, Ohno M, Ohashi H. Coagulation and fibrinolysis factors in dialysis patients with and without ischemic heart disease. *Adv Perit Dial* 2000;16:152-5.
94. Tran TN, Eubanks SK, Schaffer KJ, Zhou CY, Linder MC. Secretion of ferritin by rat hepatoma cells and its regulation by inflammatory cytokines and iron. *Blood* 1997;90:4979-86.
95. Kalantar-Zadeh K, Luft FC, Humphreys MH. Moderately high serum ferritin concentration is not a sign of iron overload in dialysis patients. *Kidney Int* 1999;56:758-9.
96. Kalantar-Zadeh K, Kleiner M, Dunne E, et al. Total iron-binding capacity-estimated transferrin correlates with the nutritional subjective global assessment in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998;31:263-72.

97. Gunnell J, Yeun JY, Depner TA, Kaysen GA. Acute-phase response predicts erythropoietin resistance in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999;33:63-72.
98. Kalantar-Zadeh K, Don BR, Rodriguez RA, Humphreys MH. Serum ferritin is a marker of morbidity and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;37:564-72.
99. Tovbin D, Mazor D, Vorobiov M, Chaimovitz C, Meyerstein N. Induction of protein oxidation by intravenous iron in hemodialysis patients: role of inflammation. *Am J Kidney Dis* 2002;40:1005-12.
100. Drueke T, Witko-Sarsat V, Massy Z, et al. Iron therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima-media thickness in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;106:2212-7.
101. Ernst E, Hammerschmidt DE, Bagge U, Matrai A, Dormandy JA. Leukocytes and the risk of ischemic diseases. *JAMA* 1987;257:2318-24.
102. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, Bentley JH, Braunwald E. Association of white blood cell count with increased mortality in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. OPUS-TIMI 16 Investigators. *Am J Cardiol* 2001;87:636-9, A10.
103. Ommen SR, Hodge DO, Rodeheffer RJ, McGregor CG, Thomson SP, Gibbons RJ. Predictive power of the relative lymphocyte concentration in patients with advanced heart failure. *Circulation* 1998;97:19-22.
104. Reddan DN, Klassen PS, Szczech LA, et al. White blood cells as a novel mortality predictor in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1167-73.

105. Ates K, Ates A, Kutlay S, Nergizoglu G, Karatan O. Total lymphocyte count in peripheral blood of peritoneal dialysis patients: relationship to clinical parameters and outcome. *J Nephrol* 2004;17:246-52.
106. Kuwae N, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. A low lymphocyte percentage is a predictor of mortality and hospitalization in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2005;63:22-34.
107. Tanaka A, Ito Y, Tanaka T, Satozaki S, Hayashi F, Tsuda I. Blood monocyte count may be a predictor of vascular access failure in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2013;17:620-4.
108. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome -- the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 Suppl 11:28-31.
109. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulter F, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;55:1899-911.
110. Carrero JJ, Qureshi AR, Axelsson J, et al. Comparison of nutritional and inflammatory markers in dialysis patients with reduced appetite. *Am J Clin Nutr* 2007;85:695-701.
111. Wang XH, Mitch WE. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:504-16.
112. Raj DS, Dominic EA, Pai A, et al. Skeletal muscle, cytokines, and oxidative stress in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2005;68:2338-44.

113. Gama-Axelsson T, Heimbürger O, Stenvinkel P, Barany P, Lindholm B, Qureshi AR. Serum albumin as predictor of nutritional status in patients with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1446-53.
114. Menon V, Greene T, Wang X, et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:766-72.
115. Bologa RM, Levine DM, Parker TS, et al. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998;32:107-14.
116. Friedman AN, Fadem SZ. Reassessment of albumin as a nutritional marker in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:223-30.
117. Ates K, Ates A, Ekmekci Y, Nergizoglu G. The time course of serum C-reactive protein is more predictive of mortality than its baseline level in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2005;25:256-68.
118. Sreedhara R, Avram MM, Blanco M, Batish R, Mittman N. Prealbumin is the best nutritional predictor of survival in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1996;28:937-42.
119. Chertow GM, Goldstein-Fuchs DJ, Lazarus JM, Kaysen GA. Prealbumin, mortality, and cause-specific hospitalization in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2005;68:2794-800.
120. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.

121. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-65.
122. Stenvinkel P. Malnutrition and chronic inflammation as risk factors for cardiovascular disease in chronic renal failure. *Blood Purif* 2001;19:143-51.
123. Stenvinkel P. Endothelial dysfunction and inflammation-is there a link? *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1968-71.
124. Nguyen-Khoa T, Massy ZA, De Bandt JP, et al. Oxidative stress and haemodialysis: role of inflammation and duration of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:335-40.
125. Morena M, Cristol JP, Canaud B. Why hemodialysis patients are in a prooxidant state? What could be done to correct the pro/antioxidant imbalance. *Blood Purif* 2000;18:191-9.
126. Salomon RG, Batyreva E, Kaur K, et al. Isolevuglandin-protein adducts in humans: products of free radical-induced lipid oxidation through the isoprostane pathway. *Biochim Biophys Acta* 2000;1485:225-35.
127. Lapenna D, de Gioia S, Ciofani G, et al. Glutathione-related antioxidant defenses in human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1998;97:1930-4.
128. Tintut Y, Patel J, Territo M, Saini T, Parhami F, Demer LL. Monocyte/macrophage regulation of vascular calcification in vitro. *Circulation* 2002;105:650-5.
129. Morena M, Terrier N, Jaussent I, et al. Plasma osteoprotegerin is associated with mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:262-70.

130. Mangan SH, Van Campenhout A, Rush C, Golledge J. Osteoprotegerin upregulates endothelial cell adhesion molecule response to tumor necrosis factor-alpha associated with induction of angiopoietin-2. *Cardiovasc Res* 2007;76:494-505.
131. Moe SM, Chen NX. Inflammation and vascular calcification. *Blood Purif* 2005;23:64-71.
132. Nadra I, Mason JC, Philippidis P, et al. Proinflammatory activation of macrophages by basic calcium phosphate crystals via protein kinase C and MAP kinase pathways: a vicious cycle of inflammation and arterial calcification? *Circ Res* 2005;96:1248-56.
133. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000;35:469-76.
134. Liu SH, Li YJ, Wu HH, et al. High-sensitivity C-reactive protein predicts mortality and technique failure in peritoneal dialysis patients. *PLoS One* 2014;9:e93063.
135. Kessler M, Zannad F, Lehert P, et al. Predictors of cardiovascular events in patients with end-stage renal disease: an analysis from the Fosinopril in dialysis study. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3573-9.
136. Landray MJ, Wheeler DC, Lip GY, et al. Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study. *Am J Kidney Dis* 2004;43:244-53.
137. Stigant CE, Djurdjev O, Levin A. C-reactive protein levels in patients on maintenance hemodialysis: reliability and reflection on the utility of single measurements. *Int Urol Nephrol* 2005;37:133-40.

138. Korevaar JC, van Manen JG, Dekker FW, de Waart DR, Boeschoten EW, Krediet RT. Effect of an increase in C-reactive protein level during a hemodialysis session on mortality. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2916-22.
139. Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC, et al. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13 Suppl 1:S28-36.
140. Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J, Shyr Y, Hakim RM. Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Kidney Int* 1999;55:1945-51.
141. Chen J, Mohler ER, 3rd, Xie D, et al. Risk factors for peripheral arterial disease among patients with chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2012;110:136-41.
142. Genovesi S, Valsecchi MG, Rossi E, et al. Sudden death and associated factors in a historical cohort of chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2529-36.
143. Parekh RS, Plantinga LC, Kao WH, et al. The association of sudden cardiac death with inflammation and other traditional risk factors. *Kidney Int* 2008;74:1335-42.
144. Pun PH, Lehrich RW, Honeycutt EF, Herzog CA, Middleton JP. Modifiable risk factors associated with sudden cardiac arrest within hemodialysis clinics. *Kidney Int* 2011;79:218-27.
145. Kazmi WH, Kausz AT, Khan S, et al. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001;38:803-12.
146. Portoles JM, de Francisco AL, Gorriz JL, et al. Maintenance of target hemoglobin level in stable hemodialysis patients constitutes a theoretical task: a historical prospective study. *Kidney Int Suppl* 2008:S82-7.

147. López Gómez J. Anemia en diálisis. In: Lorenzo-Sellarés V, López-Gómez JM, editors Nefrología al día [Internet] 2 ed Barcelona(Spain): Sociedad Española de Nefrología/Plusmedical; 04/12/2012 [cited 2014 Mar 22] <http://dxdoiorg/103265/Nefrologia2010pub1ed80chapter2807>.
148. Horl WH, Jacobs C, Macdougall IC, et al. European best practice guidelines 14-16: inadequate response to epoetin. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 Suppl 4:43-50.
149. Levin A, Thompson CR, Ethier J, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999;34:125-34.
150. Jurkovitz CT, Abramson JL, Vaccarino LV, Weintraub WS, McClellan WM. Association of high serum creatinine and anemia increases the risk of coronary events: results from the prospective community-based atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2919-25.
151. Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:27-33.
152. Portoles J, Lopez-Gomez JM, Aljama P. A prospective multicentre study of the role of anaemia as a risk factor in haemodialysis patients: the MAR Study. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:500-7.
153. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607-17.
154. Floege J, Kim J, Ireland E, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1948-55.

155. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;70:771-80.
156. Ketteler M, Biggar PH, Liangos O. FGF23 antagonism: the thin line between adaptation and maladaptation in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:821-5.
157. Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney international* 2012;82:737-47.
158. Mirza MA, Hansen T, Johansson L, et al. Relationship between circulating FGF23 and total body atherosclerosis in the community. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3125-31.
159. Mirza MA, Larsson A, Melhus H, Lind L, Larsson TE. Serum intact FGF23 associate with left ventricular mass, hypertrophy and geometry in an elderly population. *Atherosclerosis* 2009;207:546-51.
160. Kirkpantur A, Balci M, Gurbuz OA, et al. Serum fibroblast growth factor-23 (FGF-23) levels are independently associated with left ventricular mass and myocardial performance index in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1346-54.
161. Drueke TB, Massy ZA. Atherosclerosis in CKD: differences from the general population. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:723-35.
162. Couchoud C, Moranne O, Frimat L, Labeeuw M, Allot V, Stengel B. Associations between comorbidities, treatment choice and outcome in the elderly with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3246-54.

163. Otero-Lopez MS, Martinez-Ocana JC, Betancourt-Castellanos L, Rodriguez-Salazar E, Garcia-Garcia M. Two prognostic scores for early mortality and their clinical applicability in elderly patients on haemodialysis: poor predictive success in individual patients. *Nefrologia* 2012;32:213-20.
164. Verdalles U, Abad S, Aragoncillo I, et al. Factors predicting mortality in elderly patients on dialysis. *Nephron Clin Pract* 2010;115:c28-34.
165. Khan IH, Catto GR, Edward N, Fleming LW, Henderson IS, MacLeod AM. Influence of coexisting disease on survival on renal-replacement therapy. *Lancet* 1993;341:415-8.
166. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
167. Davies SJ, Russell L, Bryan J, Phillips L, Russell GI. Comorbidity, urea kinetics, and appetite in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: their interrelationship and prediction of survival. *Am J Kidney Dis* 1995;26:353-61.
168. Liu J, Huang Z, Gilbertson DT, Foley RN, Collins AJ. An improved comorbidity index for outcome analyses among dialysis patients. *Kidney Int* 2010;77:141-51.
169. Beddhu S, Bruns FJ, Saul M, Seddon P, Zeidel ML. A simple comorbidity scale predicts clinical outcomes and costs in dialysis patients. *Am J Med* 2000;108:609-13.
170. Rattanasompattikul M, Feroze U, Molnar MZ, et al. Charlson comorbidity score is a strong predictor of mortality in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2012;44:1813-23.

171. van Manen JG, van Dijk PC, Stel VS, et al. Confounding effect of comorbidity in survival studies in patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:187-95.
172. Gorriz JL, Sancho A, Pallardo LM, et al. Prognostic significance of programmed dialysis in patients who initiate renal substitutive treatment. Multicenter study in Spain. *Nefrologia* 2002;22:49-59.
173. Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM, et al. Vascular access use in Europe and the United States: results from the DOPPS. *Kidney Int* 2002;61:305-16.
174. Rodriguez Hernandez JA, Lopez Pedret J, Piera L. Vascular access in Spain: analysis of its distribution, morbidity, and monitoring systems. *Nefrologia* 2001;21:45-51.
175. Perez-Garcia R, Palomares-Sancho I, Merello-Godino JI, et al. Epidemiological study of 7316 patients on haemodialysis treated in FME clinics in Spain, using data from the EuCliD(R) database: results from years 2009-2010. *Nefrologia* 2012;32:743-53.
176. Malek T, Alvarez-Ude F, Gil MT, et al. Changes in vascular access in a dialysis unit in recent years: planning problems, change in preferences, or demographic change?. *Nefrologia* 2008;28:531-8.
177. Allon M. Current management of vascular access. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:786-800.
178. Riella MC, Roy-Chaudhury P. Vascular access in haemodialysis: strengthening the Achilles' heel. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:348-57.
179. Clinical Practice Guidelines for Vascular Access. *American Journal of Kidney Diseases*;48:S248-S73.

180. Bradbury BD, Fissell RB, Albert JM, et al. Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:89-99.
181. Portoles J, Lopez-Gomez JM, Gruss E, Aljama P. Course of vascular access and relationship with treatment of anemia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1163-9.
182. Cuevas X, Garcia F, Martin-Malo A, et al. Risk factors associated with cardiovascular morbidity and mortality in Spanish incident hemodialysis patients: two-year results from the ANSWER study. *Blood Purif* 2012;33:21-9.
183. Ravani P, Palmer SC, Oliver MJ, et al. Associations between hemodialysis access type and clinical outcomes: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:465-73.
184. Lorenzo V, Martn M, Rufino M, Hernandez D, Torres A, Ayus JC. Predialysis nephrologic care and a functioning arteriovenous fistula at entry are associated with better survival in incident hemodialysis patients: an observational cohort study. *Am J Kidney Dis* 2004;43:999-1007.
185. Wasse H, Kutner N, Zhang R, Huang Y. Association of initial hemodialysis vascular access with patient-reported health status and quality of life. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:708-14.
186. Perez Garcia R, Gonzalez Parra E, Ceballos F, et al. Guidelines for quality management of dialysis solutions. *Nefrologia* 2004;24 Suppl 2:1-42.
187. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the

ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008;10:933-89.

188. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (jnc 8). *JAMA* 2014;311:507-20.

189. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation* 2002;106:3143.

190. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73:391-8.

191. Maduell F, Garcia-Valdecasas J, Garcia H, et al. Validation of different methods to calculate Kt/V considering postdialysis rebound. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1928-33.

192. Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 1985;28:526-34.

193. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.

194. Perez-Garcia R, Martin-Malo A, Fort J, et al. Baseline characteristics of an incident haemodialysis population in Spain: results from ANSWER--a multicentre, prospective, observational cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:578-88.

195. Portoles J, Lopez-Gomez JM, Aljama P. Anemia management and treatment response in patients on hemodialysis: the MAR study. *J Nephrol* 2006;19:352-60.

196. Chauveau P, Level C, Lasseur C, et al. C-reactive protein and procalcitonin as markers of mortality in hemodialysis patients: a 2-year prospective study. *J Ren Nutr* 2003;13:137-43.
197. Meuwese CL, Stenvinkel P, Dekker FW, Carrero JJ. Monitoring of inflammation in patients on dialysis: forewarned is forearmed. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:166-76.
198. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, et al. Plasma C-reactive protein in hemodialysis patients: a cross-sectional, longitudinal clinical survey. *Blood Purif* 2000;18:30-6.
199. Nassar GM, Ayus JC. Infectious complications of the hemodialysis access. *Kidney Int* 2001;60:1-13.
200. Kaysen GA, Dubin JA, Muller HG, Rosales L, Levin NW, Mitch WE. Inflammation and reduced albumin synthesis associated with stable decline in serum albumin in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004;65:1408-15.
201. Stenvinkel P, Barany P, Chung SH, Lindholm B, Heimbürger O. A comparative analysis of nutritional parameters as predictors of outcome in male and female ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1266-74.
202. Goicoechea M, Martín J, de Sequera P, et al. Role of cytokines in the response to erythropoietin in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998;54:1337-43.
203. Kalantar-Zadeh K, Hoffken B, Wunsch H, Fink H, Kleiner M, Luft FC. Diagnosis of iron deficiency anemia in renal failure patients during the post-erythropoietin era. *Am J Kidney Dis* 1995;26:292-9.
204. Owen WF, Lowrie EG. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998;54:627-36.

205. Windgassen EB, Funtowicz L, Lunsford TN, Harris LA, Mulvagh SL. C-reactive protein and high-sensitivity C-reactive protein: an update for clinicians. *Postgrad Med* 2011;123:114-9.
206. Racki S, Zaputovic L, Mavric Z, Vujcic B, Dvornik S. C-reactive protein is a strong predictor of mortality in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2006;28:427-33.
207. Schneider A, Jardine AG, Schneider MP, et al. Determinants of Cardiovascular Risk in Haemodialysis Patients: Post hoc Analyses of the AURORA Study. *Am J Nephrol* 2013;37:144-51.
208. Ramirez R, Martin-Malo A, Aljama P. Inflammation and hemodiafiltration. *Contrib Nephrol* 2007;158:210-5.
209. Carracedo J, Merino A, Nogueras S, et al. On-Line Hemodiafiltration Reduces the Proinflammatory CD14+CD16+ Monocyte-Derived Dendritic Cells: A Prospective, Crossover Study. *Journal of the American Society of Nephrology* 2006;17:2315-21.
210. den Hoedt CH, Bots ML, Grooteman MP, et al. Online hemodiafiltration reduces systemic inflammation compared to low-flux hemodialysis. *Kidney Int* 2014;86:423-32.
211. Maduell F, Moreso F, Pons M, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:487-97.
212. Ariza F, Merino A, Carracedo J, et al. Post-dilution high convective transport improves microinflammation and endothelial dysfunction independently of the technique. *Blood Purif* 2013;35:270-8.
213. Vega A, Perez Garcia R, Abad S, et al. Peripheral vascular disease: prevalence, mortality and relationship with inflammation in hemodialysis. *Nefrologia* 2008;28:311-6.

214. Stenvinkel P, Alvestrand A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. *Semin Dial* 2002;15:329-37.
215. Kaysen GA, Chertow GM, Adhikarla R, Young B, Ronco C, Levin NW. Inflammation and dietary protein intake exert competing effects on serum albumin and creatinine in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001;60:333-40.
216. Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, et al. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 2003;14:3270-7.
217. Broers NJ, Cuijpers AC, van der Sande FM, Leunissen KM, Kooman JP. The first year on haemodialysis: a critical transition. *Clin Kidney J* 2015;8:271-7.
218. Hernandez D, de la Nuez PC, Muriel A, et al. Clinical assessment of mortality risk in renal transplant candidates in Spain. *Transplantation* 2014;98:653-9.
219. Wagner M, Ansell D, Kent DM, et al. Predicting mortality in incident dialysis patients: an analysis of the United Kingdom Renal Registry. *Am J Kidney Dis* 2011;57:894-902.
220. Browne OT, Allgar V, Bhandari S. Analysis of factors predicting mortality of new patients commencing renal replacement therapy 10 years of follow-up. *BMC Nephrol* 2014;15:20.
221. Lacson E, Jr., Wang W, Hakim RM, Teng M, Lazarus JM. Associates of mortality and hospitalization in hemodialysis: potentially actionable laboratory variables and vascular access. *Am J Kidney Dis* 2009;53:79-90.
222. Holme I, Fellstrom BC, Jardin AG, Schmieder RE, Zannad F, Holdaas H. Prognostic model for total mortality in patients with haemodialysis from the

Assessments of Survival and Cardiovascular Events (AURORA) study. *J Intern Med* 2012;271:463-71.

223. Floege J, Gillespie IA, Kronenberg F, et al. Development and validation of a predictive mortality risk score from a European hemodialysis cohort. *Kidney Int* 2015;87:996-1008.

224. Di Iorio B, Cillo N, Cirillo M, De Santo NG. Charlson Comorbidity Index is a predictor of outcomes in incident hemodialysis patients and correlates with phase angle and hospitalization. *Int J Artif Organs* 2004;27:330-6.

225. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Hypoalbuminemia, cardiac morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:728-36.

226. Pifer TB, McCullough KP, Port FK, et al. Mortality risk in hemodialysis patients and changes in nutritional indicators: DOPPS. *Kidney Int* 2002;62:2238-45.

227. Herselman M, Esau N, Kruger JM, Labadarios D, Moosa MR. Relationship between serum protein and mortality in adults on long-term hemodialysis: exhaustive review and meta-analysis. *Nutrition* 2010;26:10-32.

228. Stenvinkel P, Wanner C, Metzger T, et al. Inflammation and outcome in end-stage renal failure: does female gender constitute a survival advantage? *Kidney Int* 2002;62:1791-8.

229. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, Kuwae N, et al. Revisiting mortality predictability of serum albumin in the dialysis population: time dependency, longitudinal changes and population-attributable fraction. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1880-8.

230. Fort J, Cuevas X, García F, et al. Mortality in incident haemodialysis patients: time-dependent haemoglobin levels and erythropoiesis-stimulating agent dose are independent predictive factors in the ANSWER study. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2010;25:2702-10.
231. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45:S1-153.
232. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2000;35 (6, Supplement):S1-S140.