



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

PROGRAMA DE DOCTORADO DE MEDICINA
TESIS DOCTORAL

EVENTOS CARDIOVASCULARES, NEOPLASIAS Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN HEMODIÁLISIS Y SU RELACIÓN CON sTWEAK Y
OTROS MARCADORES DE INFLAMACIÓN.

AUTORA
Susana Aguerrevere Ludewig

DIRECTOR
Dr. Ramón Romero González (Universitat Autònoma de Barcelona)

Departament de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona
AÑO 2017



Universitat Autònoma de Barcelona

PROGRAMA DE DOCTORADO DE MEDICINA
TESIS DOCTORAL

EVENTOS CARDIOVASCULARES, NEOPLASIAS Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN HEMODIÁLISIS Y SU RELACIÓN CON sTWEAK Y
OTROS MARCADORES DE INFLAMACIÓN.

AUTORA

Susana Aguerrevere Ludewig

DIRECTOR

Dr. Ramón Romero González (Universitat Autònoma de Barcelona)

Departament de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona
AÑO 2017



Germans Trias i Pujol
Hospital

El Dr. Ramón Romero González, Profesor Titular de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona,

Certifica:

Que la tesis titulada “Eventos cardiovasculares, neoplasias y mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis y su relación con sTWEAK y otros marcadores de inflamación” que presenta Susana Aguerrevere Ludewig para el grado de Doctor por la Universidad Autónoma de Barcelona, ha sido realizada bajo mi dirección.

Para que así conste a los efectos que correspondan, firmo la presente,

Dr. Ramón Romero González

Badalona, 8 de junio de 2017

Floreceer exige pasar por todas las estaciones...

AGRADECIMIENTOS

A Cruz Pastor y Marisa Granada, por haber hecho de este proyecto una realidad.

A Laura Cañas y Jordi Bonal por sus consejos y apoyo emocional.

Al Dr. Roca por su asesoría estadística.

Al Dr. Romero por su dirección y consejos oportunos en el desarrollo de esta tesis.

*A David, mi compañero de vida y de cordada por su amor, apoyo y paciencia en esta vía
larga...*

*A mi Júlia, por haber sufrido dentro de mí todo este proceso final. Gracias por haber
nacido y darme la vida, eres lo más bonito del mundo...*

A mis padres y hermanas, por todo...

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	21
1.1 Mortalidad y enfermedad renal crónica.....	24
1.2 Enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica.....	24
1.2.1 Factores convencionales.....	25
1.2.2 Factores de riesgo no tradicionales o relacionados con la uremia.....	25
1.2.3 Factores de riesgo específicos de diálisis.....	25
1.3 Inflamación y enfermedad renal crónica.....	30
1.4 Cáncer y enfermedad renal crónica.....	33
1.4.1 Factores implicados en la incidencia de neoplasias en la enfermedad renal crónica.....	34
1.4.1.1 Cambios anatómicos en la ERC.....	34
1.4.1.2 Diabetes e hipertensión arterial.....	35
1.4.1.3 Tabaquismo.....	35
1.4.1.4 Factores genéticos y malformaciones renales.....	36
1.4.1.5 Alteraciones en la reparación del ADN.....	36
1.4.1.6 Virus oncogénicos.....	36
1.4.1.7 Seguimiento de los pacientes con tratamiento renal sustitutivo.....	37
1.4.1.8 Alteración del sistema inmune y glomerulonefritis.....	38
1.5 Tumor Necrosis Factor-Like Weak Inducer Of Apoptosis (sTWEAK).....	39
1.6 Otros factores inflamatorios y su relación con la enfermedad cardiovascular y cáncer.....	45
1.6.1. Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α)	45
1.6.2 Proteína C Reactiva (PCR) e Interleucina-6 (IL-6)	48
1.7 Resumen.....	51
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL TRABAJO.....	53
2.1 Hipótesis.....	54
2.2 Objetivos.....	56
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	57

3.1 Diseño y población del estudio.....	58
3.2 Procedimientos del estudio.....	59
3.2.1 Recogida de datos antropométricos y clínicos basales.....	59
3.2.2 Variables analíticas.....	62
3.3 Análisis estadístico.....	63
4. RESULTADOS.....	67
4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO GLOBAL DE LOS PACIENTES EN HEMODIÁLISIS.....	68
4.1.1 Características generales de la población estudiada.....	68
4.1.2 Causas de la enfermedad renal crónica en los pacientes en hemodiálisis.....	69
4.1.3 Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en los pacientes en hemodiálisis.....	69
4.1.4 Analíticas basales de la población en hemodiálisis.....	70
4.1.5 Concentraciones séricas basales del sTWEAK y otros marcadores de inflamación en la población en HD.....	71
4.1.6 Correlación entre el sTWEAK y otros marcadores de inflamación en los pacientes en HD.....	72
4.2 NEOPLASIAS EN LOS PACIENTES EN HEMODIÁLISIS.....	72
4.2.1 Análisis descriptivo de los pacientes en hemodiálisis en cuanto a las neoplasias.....	72
4.2.1.1 Características demográficas basales de los pacientes en hemodiálisis en cuanto al diagnóstico de neoplasias.....	73
4.2.1.2 Causas de la enfermedad renal crónica en los pacientes en hemodiálisis diagnosticados de neoplasias.....	74
4.2.1.3 Clasificación de los casos de neoplasias en los pacientes en hemodiálisis.....	74
4.2.1.4 Relación del sTWEAK y otros marcadores de inflamación con las neoplasias en pacientes en hemodiálisis.....	75

4.2.1.5 Neoplasias del tracto urinario y su relación con el sTWEAK en el total de pacientes en HD.....	76
4.2.2 Análisis de regresión logística univariante de los factores de riesgo de neoplasias en los pacientes en hemodiálisis.....	76
4.2.2.1 Análisis de regresión logística univariante del riesgo de neoplasias según las características clínicas del total de pacientes en hemodiálisis.....	76
4.2.2.2 Análisis de regresión logística univariante del riesgo de neoplasias según los valores séricos de sTWEAK y otros marcadores de inflamación.....	77
4.2.3 Análisis de regresión logística multivariante de los factores de riesgo de neoplasias.....	78
4.3. EVENTOS CARDIOVASCULARES EN LOS PACIENTES EN HEMODIÁLISIS.....	78
4.3.1 Análisis descriptivo de los pacientes en hemodiálisis en cuanto a los eventos cardiovasculares.....	78
4.3.1.1 Características demográficas basales de los pacientes en hemodiálisis en cuanto a los eventos cardiovasculares.....	79
4.3.1.2 Causas de la enfermedad renal crónica en los pacientes en hemodiálisis según los eventos cardiovasculares.....	80
4.3.1.3 Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular de los pacientes en hemodiálisis en cuanto a los eventos cardiovasculares.....	80
4.3.1.4 Relación de los ECV con el sTWEAK y otros marcadores de inflamación en los pacientes en HD.....	81
4.3.2 Análisis de regresión logística univariante del riesgo de eventos cardiovasculares.....	82
4.3.2.1 Análisis de regresión logística univariante del riesgo de eventos cardiovasculares según las características generales de la población estudiada.....	82
4.3.2.2 Análisis de regresión logística univariante del riesgo de eventos cardiovasculares según los antecedentes de factores de riesgo cardiovascular.....	82
4.3.2.3 Análisis de regresión logística univariante del riesgo de eventos cardiovasculares según parámetros de estado nutricional.....	83

4.3.2.4	Análisis de regresión logística univariante del riesgo de eventos cardiovasculares según marcadores de aterogenicidad.....	84
4.3.2.5	Análisis de regresión logística univariante del riesgo de eventos cardiovasculares según el metabolismo calcio-fósforo.....	84
4.3.2.6	Análisis de regresión logística univariante del riesgo de eventos cardiovasculares según el sTWEAK y otros marcadores de inflamación.....	85
4.3.3	Análisis de regresión logística multivariante del riesgo de eventos cardiovasculares.....	86
4.4	MORTALIDAD EN LOS PACIENTES EN HEMODIÁLISIS.....	86
4.4.1	Análisis descriptivo de los pacientes en hemodiálisis en cuanto a la situación vital tras 7 años de seguimiento.....	86
4.4.2	Análisis descriptivo de los pacientes en hemodiálisis fallecidos tras 7 años de seguimiento.....	87
4.4.2.1	Causas de mortalidad en los pacientes en hemodiálisis.....	87
4.4.2.2	Características demográficas basales de los pacientes en hemodiálisis en cuanto a la mortalidad.....	88
4.4.2.3	Causas de la enfermedad renal crónica en los pacientes en hemodiálisis según la mortalidad.....	88
4.4.2.4	Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y eventos cardiovasculares totales en los pacientes en hemodiálisis y su relación con la mortalidad.....	89
4.4.2.5	Relación del sTWEAK y otros marcadores de inflamación con la mortalidad en los pacientes en hemodiálisis.....	90
4.4.3	Análisis univariante de los factores de riesgo de mortalidad.....	91
4.4.3.1	Análisis univariante mediante la regresión de Cox, del riesgo de mortalidad según las características generales de la población estudiada.....	91
4.4.3.2	Análisis univariante mediante la regresión de Cox del riesgo de mortalidad según la enfermedad renal de base.....	91
4.4.3.3	Análisis univariante mediante la regresión de Cox del riesgo de mortalidad según los antecedentes de factores de riesgo cardiovascular.....	92

4.4.3.4	Análisis univariante mediante la regresión de Cox del riesgo de mortalidad según la enfermedad cardiovascular	93
4.4.3.5	Análisis univariante mediante la regresión de Cox del riesgo de mortalidad según la presencia de neoplasias.....	94
4.4.3.6	Análisis univariante mediante la regresión de Cox del riesgo de mortalidad según parámetros de estado nutricional.....	94
4.4.3.7	Análisis univariante mediante la regresión de Cox del riesgo de mortalidad según marcadores de aterogenicidad.....	95
4.4.3.8	Análisis univariante mediante la regresión de Cox del riesgo de mortalidad según el metabolismo calcio-fósforo.....	95
4.4.3.9	Análisis univariante mediante la regresión de Cox del riesgo de mortalidad según el sTWEAK y otros marcadores de inflamación.....	96
4.4.4	Análisis multivariante de los factores de riesgo de mortalidad.....	97
4.4.5	Análisis de supervivencia.....	98
4.4.6	Tasas de mortalidad según valores de STWEAK.....	99
4.4.6.1	Tasas de mortalidad según cuartiles del sTWEAK.....	99
4.4.6.2	Tasas de mortalidad según percentil 25 del sTWEAK.....	100
5.	DISCUSIÓN.....	103
6.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	115
7.	CONCLUSIONES.....	117
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	121

ABREVIATURAS

AGEs: productos avanzados de la glicosilación.
CCR: carcinoma de células renales.
CMV: citomegalovirus.
COX-2: ciclooxigenasa-2.
DE: desviación típica o estándar
DLP: dislipemia.
DM: diabetes mellitus.
ELAMS: moléculas de adhesión leucocitaria endotelial.
ERC: enfermedad renal crónica.
ERQA: enfermedad renal quística adquirida.
FAVI: fístula arteriovenosa.
FG: filtrado glomerular.
FGF-23: factor de crecimiento fibroblástico-23.
FRCV: factores de riesgo cardiovascular.
GN: glomerulonefritis.
HD: hemodiálisis.
HDL: lipoproteína de alta densidad.
HTA: hipertensión arterial.
HVI: hipertrofia ventricular izquierda.
IC: intervalo de confianza.
ICAMS: moléculas de adhesión intracelular.
ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.
IL-1 interleucina 1.
IL-6: interleucina 6.
IMC: índice de masa corporal.
INF- γ (interferón gamma).
iNOS: óxido nítrico sintetasa inducible.
LDL: lipoproteína de baja densidad.
LDL: lipoproteínas de baja densidad.
MDRD: estudio Modification of Diet in Renal Disease.
MIA: síndrome malnutrición-inflamación-ateroesclerosis.
n: número de casos.
NEO: neoplasia.
NF- κ B:
NF- κ B: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas.
OL-HDF: hemodiafiltración en línea.
p: significación estadística.
PA: presión arterial.
PAM: presión arterial media.
PCR: proteína C reactiva.
PTFE : politetrafluoroetileno.

PTH: hormona paratiroidea.
RAGE: receptor de AGEs.
RR: riesgo relativo.
SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.
STAT-3: transductor de señal y activador de la transcripción 3.
sTWEAK: forma soluble del TWEAK.
TAMs: macrófagos asociados a tumores.
TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.
TNFR-1: soluble tumor necrosis factor receptor 1.
TRS: tratamiento renal sustitutivo.
TWEAK: tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis.
VEB: virus de Epstein-Barr.
VHB: virus de la hepatitis B.
VHC: virus de la hepatitis C.
VHL: enfermedad de Von Hippel_Lindau.
VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.
VPH: virus del papiloma humano.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC), definida como el deterioro progresivo e irreversible del filtrado glomerular (FG) $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, supone un trastorno metabólico derivado de la alteración del equilibrio hidroelectrolítico, ácido base, deficiencia en la eliminación de desechos metabólicos así como alteraciones en el metabolismo óseo-mineral y en la regulación de la eritropoyesis.

La pérdida de la función renal per se, no determina el pronóstico del paciente renal, sino que está dada por la confluencia de múltiples factores de índole genética y epigenética, donde las enfermedades concomitantes a la ERC representan un papel primordial. Por otra parte, el tratamiento sustitutivo renal (TSR) mediante la hemodiálisis (HD), a pesar de los últimos avances científicos en la técnica, y de ser un factor fundamental en la supervivencia de los pacientes con $\text{FG} < 15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, no es un procedimiento exento de riesgos de índole infecciosa, inflamatoria y hemodinámica. En este sentido, tanto la disminución del filtrado glomerular, la uremia, el TRS, así como las comorbilidades, favorecen el incremento de diversos marcadores de la inflamación, causantes en gran parte, de la disfunción endotelial en éste grupo de pacientes.

De lo anteriormente expuesto, se traduce que la ERC comprende un perfil de pacientes con un estado metabólico e inflamatorio alterado, en el marco de un TSR mediante HD que puede perpetuar y empeorar todo este trastorno interno que suele estar vinculado con patologías derivadas de la disfunción endotelial y por ende con enfermedades cardiovasculares, neoplasias y una peor supervivencia.

El TWEAK (Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis), ha sido descrito como un nuevo biomarcador de riesgo cardiovascular. Es un miembro de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNF) que puede estar expresado como una glicoproteína transmembrana del tipo II de 30-kD ó como un ligando soluble de 18 kD que puede circular en plasma (sTWEAK); en ambas formas, se encuentra ampliamente distribuido en el organismo y en niveles muy elevados en tejidos como el páncreas, intestino, corazón, vasos sanguíneos, cerebro, pulmones, ovario y músculo esquelético y niveles más bajos en hígado y riñón.

A diferencia de otros factores inflamatorios, los niveles bajos de sTWEAK tanto en tejido como en plasma, se han visto asociados con enfermedades de componente inflamatorio, como la disfunción endotelial y la ERC. En este contexto, los pacientes con niveles bajos de sTWEAK, presentan un peor pronóstico cardiovascular. Sin embargo, existen datos contradictorios en este sentido. Hacen falta más estudios que determinen con exactitud el rol del sTWEAK en la ECV y mortalidad.

Además, se ha observado que el TWEAK, podría estar asociado con la patogénesis del cáncer. En este sentido, niveles tisulares disminuidos de ésta molécula, y un incremento de su receptor (Fn14), ha sido reportados en diversos tejidos cancerosos respecto al tejido sano circundante. Sin embargo, hasta la actualidad, y a pesar de la elevada predisposición de los pacientes con ERC a las lesiones malignas, no ha sido estudiado el comportamiento del sTWEAK sérico en los pacientes en hemodiálisis con neoplasias.

De este modo, todo el planteamiento y desarrollo de esta tesis de investigación, se fundamenta en una interrogante que da sentido y forma a todos nuestros pensamientos, que es hasta que punto, el sTWEAK sérico se relaciona con la enfermedad cardiovascular y las neoplasias de los pacientes en hemodiálisis, así como en la supervivencia del paciente dializado tras 7 años de seguimiento.

1.1 MORTALIDAD Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

En los últimos años, el uso de la hemodiálisis (HD) para prolongar la vida de los pacientes con ERC ha supuesto un éxito considerable en prevenir la muerte por uremia. De hecho, existen evidencias que sugieren que la mortalidad entre los pacientes en HD ha disminuido en los últimos años, principalmente tras el uso cada vez más generalizado de la hemodiafiltración en línea (OL-HDF) (1).

Sin embargo, la mortalidad entre los pacientes dializados continua siendo elevada, con una tasa que oscila entre un 5-10% al año (2-4). Una de las razones que podría explicar ésta mortalidad tan elevada podría estar en contexto de los criterios ampliados para la inclusión en programa de hemodiálisis crónica, con escasos o nulos criterios de exclusión, lo cual ha generalizado su uso en una población cada vez más anciana y pluripatológica (5). Dentro de las principales causas de mortalidad en la HD destaca la enfermedad cardiovascular (ECV), seguido de las complicaciones infecciosas (2-4).

El alto riesgo de la morbilidad y mortalidad cardiovascular en los pacientes con ERC se asocia a la elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y factores relacionados con la uremia, así como un estado inflamatorio alterado en pacientes que además están sujetos, entre otros factores, a focos infecciosos relacionados con la técnica de HD.

1.2 ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La disfunción endotelial de los pacientes en hemodiálisis, viene dada por la confluencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales y no tradicionales. Hay que partir de la base que en la gran mayoría de los casos, los pacientes desarrollan o desembocan en insuficiencia renal como resultado de el avance de múltiples síndromes clínicos, o como un estadio final de una sistema vascular enormemente afectado.

Se conocen tres tipos de factores de riesgo cardiovascular en los pacientes en HD:

1.2.1 Factores convencionales.

1.2.2 Factores de riesgo no tradicionales o relacionados con la uremia.

1.2.3 Factores de riesgo específicos de diálisis.

Aunque los pacientes con enfermedad renal crónica presentan una alta prevalencia de los factores de riesgo tradicionales como diabetes, hipertensión o hipertrofia ventricular izquierda (HVI), estos factores no explican del todo el elevado riesgo cardiovascular de estos pacientes. A medida que la función renal disminuye influyen de modo creciente los factores específicos de la uremia y los relacionados con la diálisis.

Factores de riesgo cardiovascular en diálisis		
Factores de riesgo clásicos	Factores específicos de la uremia	Factores relacionados con la diálisis
Edad avanzada	Anemia	Líquido de diálisis
Sexo masculino	Alteraciones met. Ca-P	Bioincompatibilidad
Hipertensión	Hiperhomocisteinemia	Diálisis inadecuada
Diabetes	Inflamación crónica	Mala tolerancia
Dislipemias	Estrés oxidativo	Sobrecarga de volumen
Hª de cardiopatías	Menopausia precoz	Fístula arterio-venosa
Tabaquismo	Malnutrición	
Intolerancia a los HDC	Alteraciones del sueño	
Inactividad física		
HVI		

Figura 1. Factores de riesgo cardiovascular en diálisis. De: Goicoechea M. Nefrología 2004; 24(vol. 6):142-60 (6)
HDC: hidratos de carbono, HVI: hipertrofia ventricular izquierda, Met Ca-P: metabolismo calcio-fósforo.

La edad avanzada, así como el sexo masculino, son factores importantes, no modificables, relacionados con el aumento del riesgo cardiovascular.

La edad de los pacientes que entran en programa de diálisis ha ido aumentando progresivamente y muchos de ellos tienen ya patología cardiovascular asociada (5,7,8). Además, existe un claro predominio de pacientes masculinos que inician TSR y una ligera superioridad en cuanto a mortalidad de los hombres respecto a las mujeres (2).

Por otra parte, después de la etiología desconocida, la causa vascular y la diabetes suponen las principales las causas de ERC en los paciente que inician TSR, por lo que es esperable la alta prevalencia de HTA y diabetes en la población de enfermos renales (2).

La presión arterial (PA), varía significativamente en los pacientes en hemodiálisis dependiendo del momento de la toma: prediálisis, postdiálisis ó período interdialítico, siendo un tema controvertido el tiempo que mejor se correlaciona con el pronóstico a largo plazo (9). Existe evidencia convincente en la población general, de que la hipertensión arterial (HTA) se asocia con un incremento en la morbilidad y mortalidad, las cuales pueden reducirse con un control adecuado de las cifras tensionales (10). Estudios observacionales en la población en HD, han demostrado que la HTA también está asociada con consecuencias adversas en este grupo de pacientes, especialmente a largo plazo (11-13). Aunque no existan ensayos controlados que demuestren claramente que el control de la PA mediante la diálisis o fármacos, reduzca lo la morbimortalidad en los pacientes en HD, es más que razonable extrapolar los datos obtenidos de la evidencia disponible de la población general con HTA (14,15); en este sentido, estudios observacionales a largo plazo en pacientes en HD sugieren que inclusive una presión arterial media (PAM) de > 98 mmHg está asociado con un incremento en el riesgo de muerte comparado con presiones arteriales bajas (16). Pero por otro lado, en poblaciones de pacientes ancianos con una alta prevalencia de comorbilidad cardiovascular, la PA baja pre y postdiálisis, podría verse asociada con un mayor riesgo de muerte que pacientes con PA entre 140 y 150 mmHg de PA sistólica (17,18).

La anomalía cardíaca más frecuente en la ERC es la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), la cual se observa en el 75% de los pacientes que comienzan HD (19). La

prevalencia de la HVI está relacionada con el grado de insuficiencia renal (20) y corresponde a un factor pronóstico ominoso de disfunción sistólica y/o diastólica y a un factor de riesgo independiente de arritmias, insuficiencia cardíaca, muerte súbita e isquemia miocárdica (21,22). La HVI es la respuesta adaptativa al incremento del trabajo cardíaco como consecuencia de la presión ventricular izquierda por HTA y a la sobrecarga de volumen en pacientes anúricos y con un sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) alterado. La asociación de sobrecarga de volumen con factores no hemodinámicos como el SRAA, inflamación e isquemia, desencadena el desarrollo de fibrosis e hipertrofia maladaptativa ventricular, la cual se caracteriza por el desarrollo de miocardiopatía por sobrecarga e insuficiencia cardíaca. La relación entre la sobrecarga de volumen y la sobrecarga de presión en los pacientes con ERC es muy compleja. La sobrecarga de volumen en los pacientes en HD, además de la anuria, está asociada con la presencia de la fístula arterio-venosa, la cual puede incrementar hasta un 25% el gasto cardíaco (23,24). Por otra parte, está la influencia de la retención intermitente de agua y sodio que ocurre en el período interdialisis, así como la anemia crónica.

La anemia está presente en el la mayoría de los pacientes que inician HD y es probablemente el factor más importante que explicaría el por qué el 75% de estos pacientes presentan HVI (25). La anemia es responsable de un incremento crónico del gasto cardíaco y de sobrecarga cardíaca crónica de volumen. Uno de los resultados de la anemia es la disminución de la masa eritrocitaria y de la viscosidad sanguínea, lo cual aunado a la reducción en la entrega de oxígeno, genera el reclutamiento de vasos sanguíneos y por ende aumenta la resistencia periférica, hechos que desencadenan un incremento en el retorno venoso y del gasto cardíaco. El tratamiento de la anemia resulta en una reducción de la masa ventricular izquierda, en una mejoría de el estado y función cardíaca, inclusive en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (25).

Por otra parte, alteraciones en las concentraciones del metabolismo calcio/fósforo, son frecuentes en los pacientes con ERC. La hiperfosfatemia es un importante factor de riesgo de muerte, eventos cardiovasculares y calcificaciones vasculares entre los pacientes con y sin ERC. Inclusive niveles de fósforo dentro del “rango normal de laboratorio”, se han visto asociados con un mayor riesgo de mortalidad y de eventos

cardiovasculares. Los mecanismos potenciales por los cuales el incremento de fósforo desencadena dichos efectos adversos, no son del todo conocidos, pero la evidencia actual sugiere un efecto directo de los niveles elevados del producto calcio-fósforo en la calcificación vascular y la influencia de hormonas clave como el factor de crecimiento fibroblástico-23 (FGF-23) y el calcitriol (26–28).

También la homocisteína se encuentra implicada en todos estos procesos. La homocisteína es un aminoácido azufrado que se forma a partir de la metionina, aminoácido esencial que, aparte de ser precursor y componente de péptidos y proteínas, desempeña una importante función metabólica al participar en un sistema de transferencia de grupos metilo (29,30). El mecanismo por el que la homocisteína aumenta en pacientes con enfermedad renal crónica no está del todo claro, pero se piensa que ocurre debido a una disminución del aclaramiento y metabolización renal de la misma y/o a un descenso de la metabolización extrarrenal por retención de sustancias inhibitorias (31,32). Está más que descrita la asociación de la homocisteína con la enfermedad cardiovascular en forma de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica. La homocisteína produce una disfunción aguda y crónica endotelial debido a su autooxidación, generando potentes radicales de oxígeno como son el anión superóxido, el peróxido de hidrógeno y el anión hidroxilo. Por otra parte, estimula el crecimiento de las células musculares lisas de la pared arterial y la síntesis de colágeno, debido a la síntesis de ciclina A, factor de crecimiento plaquetario, aumento de síntesis de fosfolípidos y activación de la proteína cinasa C. Además se ha visto que la homocisteína puede oxidar e inactivar al óxido nítrico, con lo que contribuye a la rigidez de la pared arterial (33–36). En cuanto a la mortalidad, se ha asociado la homocisteína con un peor pronóstico cardiovascular y no cardiovascular. En este sentido, existe una mayor mortalidad en los pacientes con cifras más elevadas de homocisteína (37). Aunque hay estudios que relacionan el aumento de la homocisteína en los pacientes con ERC con un peor pronóstico debido a mortalidad por riesgo vascular (38), en los últimos años se ha relacionado las cifras bajas de homocisteína con una mayor mortalidad como fenómeno de epidemiología inversa (39).

En cuanto a la diabetes mellitus (DM), es la causa conocida más común de ERC

terminal y se asocia no sólo con hipertensión, sino también con hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HVI e hiperfibrinogenemia. Además, la ERC, independientemente de la DM, se asocia con resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa. Ambos hechos favorecen la acumulación de productos finales de la glicosilación que pueden producir daño endotelial y acelerar la aterogénesis (40).

Por otra parte, la dislipemia (DLP) como factor de riesgo cardiovascular así como su tratamiento, ha sido objeto de controversia en la ERC. Aunque en la población general, cifras normales o bajas de colesterol total y triglicéridos, se corresponden con un mejor pronóstico cardiovascular, esta situación no ocurre en los pacientes en HD; por el contrario, dada la malnutrición e inflamación presente en la mayoría de los pacientes en hemodiálisis, las cifras bajas de colesterol y triglicéridos suelen asociarse con mal pronóstico. Esta condición se encuadra dentro del fenómeno conocido como “epidemiología inversa”, en la cual no existe la conocida asociación prevalente entre hipercolesterolemia, hipertensión arterial y obesidad en la morbimortalidad por eventos cardiovasculares, sino que por el contrario, se invierte la estrecha relación de estos parámetros con los eventos cardiovasculares propia de los pacientes no hemodializados (41,42). En éste sentido, no existe un consenso en cuanto al tratamiento hipolipemiente en los pacientes en hemodiálisis con cifras elevadas de colesterol (43).

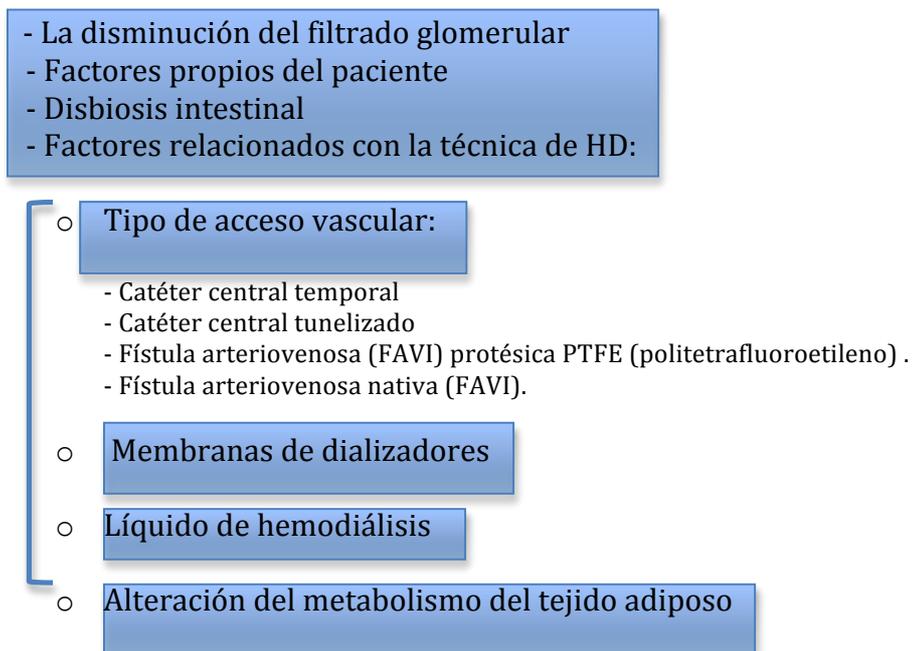
Otro aspecto muy relevante es la confluencia de malnutrición calórico-protéica e inflamación en los pacientes en HD, fenómeno conocido como síndrome MIA o “malnutrición-inflamación-ateroesclerosis” para enfatizar la asociación de éstos factores con la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (44). Las posibles causas del síndrome MIA incluyen las enfermedades concomitantes, el estrés oxidativo, la pérdida de nutrientes por medio de la diálisis, la anorexia y escasa ingesta de nutrientes, las toxinas urémicas, la disminución de la eliminación de las citocinas inflamatorias, la sobrecarga de volumen y los factores relacionados con la HD (45,46). Además, se cree que el síndrome MIA, es la principal causa de resistencia al tratamiento con eritropoyetina, la elevada enfermedad cardiovascular aterosclerótica, la disminución en la calidad de vida y la elevada mortalidad y hospitalización de los pacientes en HD (44).

Por otra parte, los pacientes con ERC presentan disfunción de la inmunidad tanto celular como humoral. La uremia conlleva una menor respuesta a las inmunizaciones, una disminución del número de linfocitos T y B circulantes, una reducción en la relación linfocitos T cooperadores/supresores y una disminución en la hipersensibilidad cutánea tardía (47)(48)(49).

1.3 INFLAMACIÓN Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA:

En los pacientes con ERC en fase terminal las concentraciones sistémicas de las citocinas pro y antiinflamatorias se encuentran alteradas de forma notable. Esta alteración del estado inflamatorio en la ERC, viene dada por la confluencia de múltiples factores (50–81).

Figura 2. Factores de inflamación en los pacientes en hemodiálisis



La inflamación como parte de la ERC, ha sido reconocida a partir de los años 90 al relacionarla con la enfermedad cardiovascular, el gasto proteico-energético y la mortalidad. En los últimos 15 años, ha habido un crecimiento exponencial hacia el interés de la inflamación en la ERC y en los pacientes con técnica sustitutiva renal, lo

que ha permitido una evolución en nuestra percepción hacia la inflamación más como un factor tradicional propio de la ERC que como algo novedoso (50,51).

La disminución del filtrado glomerular juega un papel clave en el acúmulo de marcadores inflamatorios, dada la relación existente entre la disminución del filtrado glomerular y de forma concomitante, la disminución en la eliminación renal de un gran número de citocinas como el IL-6 (interleucina 6), IL-1 (interleucina 1), TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa) y PCR (proteína C reactiva) las cuales aumentan de forma consecuente en plasma (52). En este sentido, se encuentran más inflamados los pacientes en los estadios 4 y 5 que los pacientes en los primeros estadios de la ERC (53).

Como otras causas del estado inflamatorio aumentado, se describe un incremento en la producción de citocinas circulantes, un aumento del estrés oxidativo así como la acumulación de productos avanzados de la glicosilación (AGEs) y de estrés carbonílico, resultado de un aumento de la producción de los mismos en el ambiente urémico (54–60). También ha sido descrita la acidosis metabólica como otra causa proinflamatoria en la ERC (61).

Múltiples factores propios del paciente pueden contribuir en la alteración de la regulación y en la activación del sistema inflamatorio en la ERC. Algunas de ellas pueden estar relacionadas con la enfermedad renal de base más que con la uremia per se, como ocurre en las enfermedades glomerulares, nefropatía lúpica o diabetes mellitus (62–64). Otros factores se originan del componente genético, así como de la dieta, estilo de vida y el entorno, como corresponde, entre otras cosas a la enfermedad oral. La enfermedad periodontal es muy frecuente en los pacientes con ERC y se encuentra asociada a la elevación de biomarcadores inflamatorios sistémicos, aterosclerosis y supervivencia (65).

Por otra parte, se ha sugerido que las toxinas urémicas pueden contribuir a la disbiosis intestinal de la ERC y promover la traslocación de las bacterias intestinales y de componentes bacterianos dentro de la circulación, los cuales pueden activar la

inflamación sistémica (66,67). Estudios realizados en pacientes con ERC, demuestran que el indoxil sulfato y el p-cresilsulfato (toxinas nefro y cardiovasculares producidas por la microbiota intestinal) se asocian con elevación de biomarcadores inflamatorios así como con un aumento de la rigidez arterial (68,69).

En cuanto a los factores relacionados con la hemodiálisis, el acceso vascular corresponde a otra fuente de inflamación sistémica del paciente dializado, ya que representa un mecanismo de comunicación constante entre el sistema circulatorio del enfermo y el exterior y un riesgo latente de bacteriemia y/o septicemia.

El tipo de acceso vascular es determinante en este sentido, representando las infecciones ocultas y el biofilm depositado en los catéteres para hemodiálisis, una fuente importante de inflamación. En este contexto, los pacientes con catéteres temporales y tunelizados presentan mayor inflamación sistémica que los pacientes con FAVI PTFE y éstos a su vez más que los pacientes con FAVI nativa (70,71).

Otra fuente potencial de inflamación es aquella derivada de la interacción de los monocitos circulantes con las membranas de los dializadores ó con productos bacterianos, lipopolisacáridos y ADN bacteriano que puede estar presente en el líquido de diálisis, lo cual se ha visto asociado con un incremento de la inflamación determinada por el aumento de los niveles séricos de PCR e IL-6 (72). Los niveles de dichas moléculas disminuyen notablemente tras la utilización para la hemodiálisis, de agua ultrapura obtenida mediante los sistemas de purificación de doble ósmosis inversa (73).

El tejido adiposo, especialmente el visceral, ya es ampliamente conocido como fuente de citocinas y está asociado con inflamación en pacientes obesos con o sin IRC. Es interesante destacar que en los pacientes en hemodiálisis, la inflamación es aún mayor y que está aumentada en ambos extremos del índice de masa corporal (IMC), lo cual probablemente sea un reflejo del desgaste nutricional que implica la inflamación crónica en los pacientes con un IMC muy bajo (74–76).

En resumen, en cuanto a la inflamación y la ERC, podría decirse que ambas están íntimamente vinculadas y de allí la búsqueda continua de marcadores de inflamación útiles en el pronóstico del paciente renal. Es así como los niveles de sTWEAK han sido asociados de forma independiente con la severidad de la enfermedad coronaria y la mortalidad de los pacientes con ERC (77,78), así como el mal pronóstico vital determinado por otros marcadores bioquímicos como la PCR, hiperferritinemia, IL-6, TNF- α , IL-1 beta y el IL-18 (79–81).

Por otra parte, la inflamación además de su influencia en el riesgo cardiovascular y en la mortalidad, está íntimamente relacionada con el desarrollo de neoplasias.

1.4 CÁNCER Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Los pacientes con ERC presentan una elevada incidencia de neoplasias de diferentes órganos respecto a la población general .

Ya en 1975, Matas y cols. demostraron que la incidencia de tumores en la población de enfermos que recibía tratamiento con hemodiálisis estaba 7 veces aumentada respecto a la esperada para la población general. En todos los casos se trataba de pacientes que no habían recibido trasplante renal ni medicación inmunosupresora para su enfermedad renal primaria (82).

Port y cols. en 1989, observan un incremento de 4 a 5 veces mayor en la incidencia de tumores invasivos de riñón, cuerpo uterino y cáncer de próstata respecto a la población general, sugiriendo realizar un seguimiento intensivo a los pacientes en hemodiálisis crónica con la presencia de síntomas en los órganos descritos (83).

Resultados similares han ofrecido numerosos estudios realizados en pacientes en hemodiálisis o trasplantados renales (84–91).

Experimentalmente se ha demostrado que las ratas a las que se ha inducido ERC son más proclives al crecimiento tumoral. Se ha observado que cuando a dichas ratas son

sometidas a la inyección subcutánea de células de estirpe tumoral, el tumor alcanza mayor tamaño y las metástasis son mucho más frecuentes y numerosas que en las ratas controles no urémicas (86).

Aunque no se conocen con exactitud los mecanismos patogénicos responsables de la mayor incidencia de cáncer en los pacientes con ERC, diversos factores relacionados directa o indirectamente con la enfermedad renal o los tratamientos recibidos, pueden contribuir a esta mayor incidencia (92):

1.4.1 FACTORES IMPLICADOS EN LA INCIDENCIA DE NEOPLASIAS EN LA ERC:

- 1.4.1.1 Cambios anatómicos en la ERC.
- 1.4.1.2 Diabetes e hipertensión arterial.
- 1.4.1.3 Tabaquismo.
- 1.4.1.4 Factores genéticos y malformaciones renales.
- 1.4.1.5 Alteraciones en la reparación del ADN.
- 1.4.1.6 Virus oncogénicos.
- 1.4.1.7 Seguimiento de los pacientes con tratamiento renal sustitutivo.
- 1.4.1.8 Alteración del sistema inmune y glomerulonefritis.

1.4.1.1 CAMBIOS ANATÓMICOS EN LA ERC

Los pacientes con ERC en cualquiera de sus estadios, principalmente en aquellos pacientes con riñones atróficos producto de una enfermedad renal crónica avanzada, e inclusive tras años de tratamiento sustitutivo renal, presentan un alto porcentaje de degeneración quística renal.

En la fisiopatología de la enfermedad renal quística adquirida (ERQA) se cree que están implicados la isquemia, la obstrucción de los túbulos renales por depósitos de oxalato, alteraciones genéticas y factores de crecimiento. La intensa nefrosclerosis producto de la ERC diseca la nefrona en elementos tubulares y quísticos aislados que muestran cambios atróficos e hiperplásicos que parecen representar intentos de regeneración renal estimulados por sustancias renoprotectoras que se comportarían

como factores de crecimiento (93). Dichos factores de crecimiento podrían ser liberados por las células del epitelio tubular del riñón terminal en el microambiente alterado de los túbulos obstruidos, y que tras actuar como receptores de superficie de las células renales supervivientes, podrían incrementar la proliferación en el riñón en estadio terminal. Es así como se explicaría que el epitelio de revestimiento de los quistes producto de la ERQA, suele mostrar varios grados de proliferación que pueden degenerar en displasia, adenoma y carcinoma. (93,94).

Se ha comprobado también que algunos pacientes inclusive con ERC leve-moderada pueden desarrollar ERQA en el seno de diferentes nefropatías (95). El desarrollo de quistes renales podría ser una manifestación del daño tubulointersticial y una forma más de esclerosis del riñón, como lo es la esclerosis glomerular y la fibrosis intersticial.

1.4.1.2 DIABETES E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

En los pacientes hipertensos y diabéticos se han implicado una gran variedad de factores angiogénicos y de crecimiento en la carcinogénesis renal (96). Los pequeños cambios en la función renal que preceden al desarrollo de hipertensión arterial sistémica o incluso a la hipertensión intraglomerular, podrían hacer más susceptible al riñón a factores carcinogénicos y de crecimiento tumoral (97). La prevalencia de los tumores renales está relacionada con la presencia y gravedad de la nefroesclerosis y el desarrollo de estos tumores podría estar favorecido por el proceso de cicatrización renal.

1.4.1.3 TABAQUISMO

El tabaco es la mayor causa de estrés oxidativo, además de ser una fuente de sustancias mutagénicas. El papel patogénico del tabaco en la aparición de cáncer de riñón y de vías urinarias ya ha sido demostrado (98-100), pero particularmente en los pacientes con ERC las consecuencias de tabaquismo pueden ser aún mayores que en el resto de la población por la acumulación de la nicotina.

1.4.1.4 FACTORES GENÉTICOS Y MALFORMACIONES RENALES

Los pacientes con malformaciones renales hereditarias, presentan una marcada asociación con el carcinoma de células renales (CCR).

En el síndrome de Von Hippel_Lindau (VHL) es característica la asociación de quistes renales múltiples bilateral y el CCR (101-103). Así mismo, los pacientes con esclerosis tuberosa, además de presentar angiomiolipomas renales, presentan una alta predisposición a presentar CCR (104).

En el síndrome de Wiskott-Aldrich y en el síndrome de Drash el riesgo carcinogénico está aumentado y en algunos pacientes con estos síndromes suelen aparecer neoplasias (linfomas, tumor de Wilms) cuando reciben un injerto renal (105,106).

1.4.1.5 ALTERACIONES EN LA REPARACIÓN DEL ADN

Los pacientes con IRC bien sea en tratamiento conservador, en diálisis peritoneal o en tratamiento con hemodiálisis, tienen un elevado daño genómico en los linfocitos periféricos y un incremento en la incidencia de cáncer, especialmente del riñón. Este daño, posiblemente es secundario a la acumulación de toxinas urémicas como los productos avanzados de la glicosilación o la homocisteína. Sin embargo podrían estar involucradas otras sustancias endógenas con propiedades genotóxicas que se encuentran aumentadas en la ERC como hormonas implicadas en la regulación de la presión arterial (angiotensina II y aldosterona) o el TNF- α (107).

1.4.1.6 VIRUS ONCOGÉNICOS

La inmunodeficiencia urémica produce mayor susceptibilidad de contraer infecciones por virus oncogénicos. En este contexto, se ha demostrado una alta prevalencia del DNA del VPH (virus del papiloma humano) en pacientes en HD (108).

Existe una clara relación entre el aumento de riesgo de padecer ciertos tipos de cáncer y la infección por virus oncogénicos: por ejemplo, el carcinoma de lengua y el VPH-16; el cáncer de cuello uterino y VPH-16 y VPH-18; cáncer de hígado y virus de la hepatitis B y C (109). También se ha comprobado, en Japón, un aumento de la incidencia de leucemias de células T en adultos con ERC debido a una activación del virus oncogénico tipo I de la leucemia humana de células T (110).

Así mismo, las infecciones por virus potencialmente oncogénicos son responsables principalmente de tumores linfáticos precoces tras el trasplante. En esta población se ha comprobado la relación existente entre virus oncogénicos y la aparición de determinados tipos de cáncer: virus de Epstein-Barr y linfoma; HHV8 y sarcoma de Kaposi; VPH y carcinoma de cuello uterino, pene y vulva (111).

1.4.1.7 SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO

El control rutinario y el seguimiento cercano de los pacientes con insuficiencia renal y/o hemodiálisis incrementa la probabilidad de detectar precozmente lesiones neoplásicas, especialmente el cáncer de riñón y de tiroides (éste último detectado de forma indirecta en el estudio del hiperparatiroidismo secundario).

En este contexto, la utilización de diagnóstico por imagen permite la detección del carcinoma de células renales asintomático, lo que incrementa enormemente su incidencia (112-114). En la población con IRC sin terapia sustitutiva renal (TSR), el hallazgo de CCR suele realizarse durante el diagnóstico de la afectación renal ya establecida, mientras que en los enfermos en TSR la mayoría de los CCR son descubiertos fortuitamente en el estudio ecográfico de pacientes con ERQ (115).

En este sentido, el uso protocolizado de la ecografía y la tomografía computarizada en pacientes con ERC y en trasplantados renales, puede permitir la detección precoz de tumores y su tratamiento quirúrgico en fases más tempranas, incrementado así la supervivencia de los pacientes (116-118).

1.4.1.8 ALTERACIÓN DEL SISTEMA INMUNE Y GLOMERULONEFRITIS

La disfunción del sistema inmunológico podría ser la causa de la ERC y de neoplasias al mismo tiempo, como puede ocurrir en las glomerulonefritis (GN) (119).

Las enfermedades glomerulares en la mayoría de los casos se desarrollan como resultado de una alteración en la regulación del sistema inmunológico, bien será como una respuesta inadecuada a autoantígenos en el transcurso de una enfermedad autoinmune o una respuesta defectuosa a un cuerpo extraño, como es el caso de la exposición a determinados virus. Las glomerulonefritis pueden ser primarias, con manifestaciones clínicas limitadas al riñón o formar parte de una enfermedad sistémica, la cual es en muchos casos, lupus eritematoso sistémico o vasculitis. Sin embargo, la etiología en muchos casos es desconocida y existe evidencia que agentes infecciosos como bacterias o virus inducen la GN al desencadenar una respuesta autoinmune, con la formación de depósitos de inmunocomplejos en el glomérulo o generar una respuesta inmune celular intraglomerular en respuesta a los antígenos (119). En este sentido, algunos virus como el virus de Epstein-Barr (VEB), el virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), parvovirus B19 y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), son virus capaces de desencadenar cáncer en pacientes inmunodeficientes y a su vez, de causar GN (120–122). Es así como el VHB, especialmente en su forma crónica, puede causar GN (por lo general de tipo membranosa) y poliarteritis nodosa (123). El VHB se relaciona en un 5% de los casos con GN de tipo membranosa, aunque también se ha visto relacionada con GN membranoproliferativa, e inclusive con GN IgA y de cambios mínimos. Por otra parte, el VHC se asocia frecuentemente con GN membranoproliferativa con o sin crioglobulinemia (124). Además, el citomegalovirus (CMV) se relaciona con GN membranoproliferativa y el VEB con la GN IgA, GN membranosa, GN de cambios mínimos, focal y segmentaria y mediada por inmunocomplejos (119).

Dada la íntima relación existente entre las GN con virus de alto potencial oncogénico, no es de extrañar la vinculación de los pacientes con enfermedad glomerular y el diagnóstico de lesiones malignas de diferentes órganos (119). En este sentido, se ha descrito la aparición de glomerulonefritis, generalmente la glomerulonefritis

membranosa, como un síntoma paraneoplásico; de hecho se ha evidenciado la remisión de la misma tras la extirpación de la lesión tumoral o tras la quimioterapia (125,126).

1.5 TUMOR NECROSIS FACTOR-LIKE WEAK INDUCER OF APOPTOSIS (sTWEAK)

El Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK), es una citocina multifuncional que pertenece a la superfamilia del TNF (Tumor Necrosis Factor). Las citocinas, constituidas por un grupo grande y diverso de proteínas libres o asociadas a la membrana plasmática, se unen a receptores celulares en la superficie de las membranas para regular múltiples procesos biológicos que pueden incluir multiplicación celular, inflamación, respuestas inmunes y reparación tisular (127).

La superfamilia de ligandos del TNF y los receptores que median sus efectos, está compuesta por un subgrupo de citocinas que se expresan de forma primaria como proteínas transmembrana tipo II, aunque en algunos casos son clivadas por proteínas específicas y procesadas en pequeñas proteínas secretadas que contienen actividad biológica. Tanto las proteínas transmembrana como las solubles contienen un dominio C terminal que media la autotrimerización y la unión al receptor (128).

La superfamilia del TNF está integrada por diversos miembros, entre los que destacan:

- TNF
- TRAIL: TNF-related apoptosis-inducing ligand
- Fas ligand (ligando Fas).
- TWEAK

Todos los miembros de la superfamilia del TNF, presentan funciones opuestas que van desde actividades proliferativas hasta proapoptóticas. El tipo de actividad específica será determinada por el medio circundante. En este contexto, en un medioproliferativo con factores del crecimiento, tendrán actividades proliferativas

mientras que en un ambiente nocivo presentarán una acción proapoptótica (128)(Figura 3).

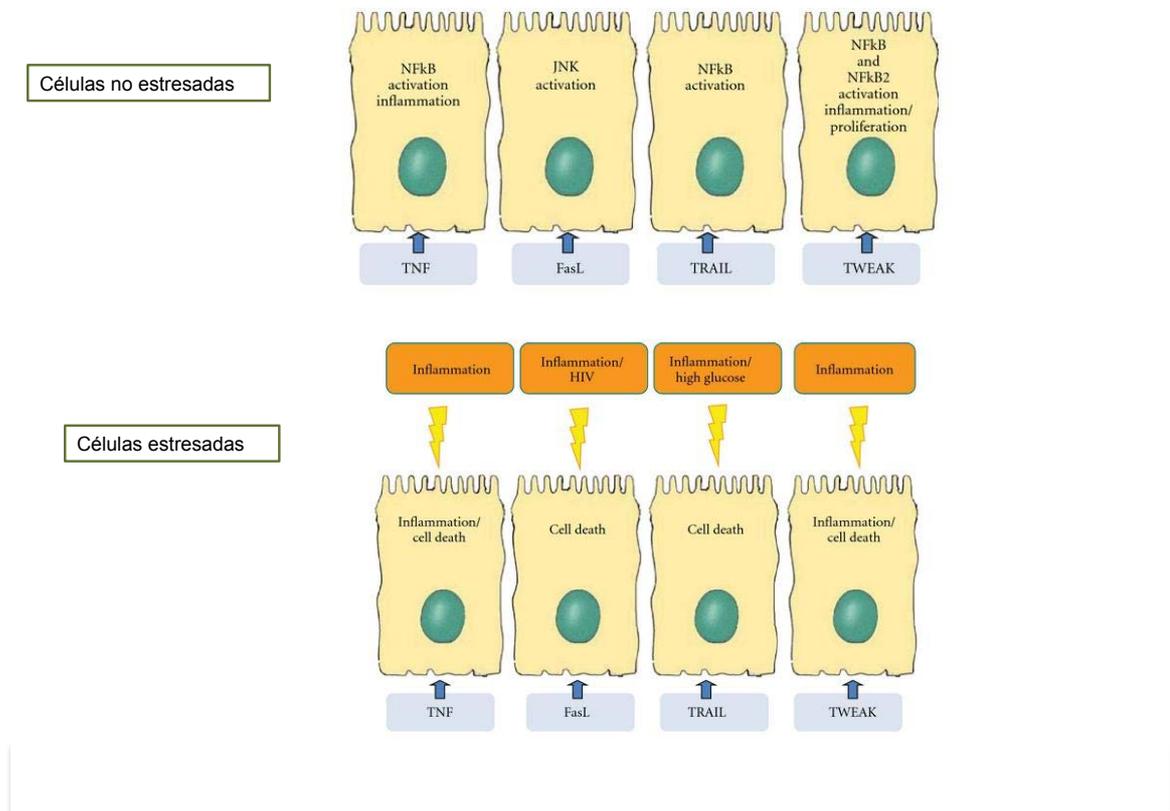


Figura 3. Actividad de la superfamilia TNF según el medio circundante. De: Sánchez-Niño MD. Mediators of Inflammation 2010; 1-11 (128).

Dada la multifuncionalidad de la superfamilia del TNF y sus receptores, han atraído la atención de múltiples investigadores como una fuente potencial de dianas terapéuticas para el manejo de diversas enfermedades complejas (127).

El TWEAK, como citocina miembro de la superfamilia del TNF, presenta acciones que varían con el tipo celular y el microambiente circundante, e incluyen proliferación y diferenciación celular, supervivencia, migración, expresión de moléculas inflamatorias y apoptosis. No se sabe con certeza los mecanismos que determinan un proceso u otro, ya que la mayoría de los estímulos extracelulares no son procesados de forma aislada, sino que las células integran los múltiples estímulos a los que están expuestas. Se ha objetivado es que la muerte celular se desencadena ante la

confluencia de moléculas inflamatorias, específicamente TNF e INF- γ (interferón gamma), que probablemente reclutarían vías moleculares similares de apoptosis y potenciarían su acción. Por otra parte, la proliferación ocurre en presencia de TWEAK y en un microambiente regenerativo (129).

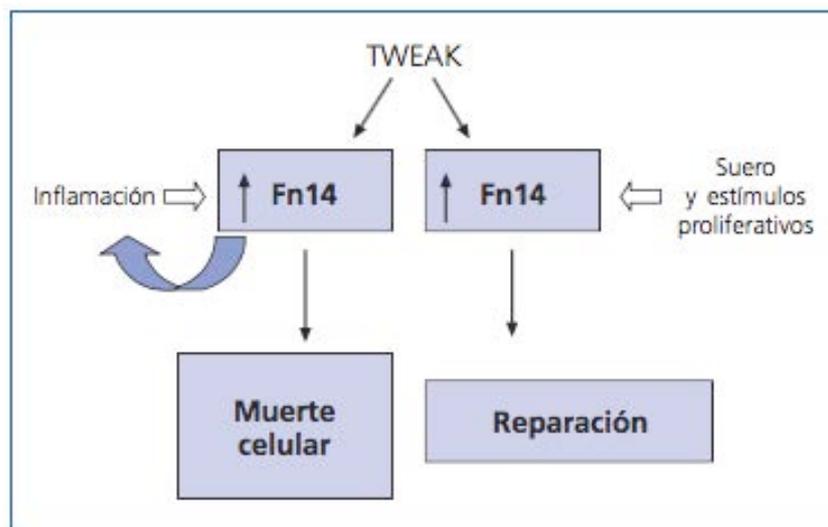


Figura 4. Multifuncionalidad del TWEAK. De: Sanz, AB. Nefrología. 2008; 28 (6) 587-592 (129).

El gen del TWEAK humano está localizado en el cromosoma 17 y codifica para una secuencia de 248 aminoácidos, que corresponde a una glicoproteína transmembrana tipo II de 30 kDa. El dominio intracelular contiene un sitio de fosforilación con una serina, mientras que el dominio extracelular contiene el sitio de unión con su receptor. El TWEAK se expresa como una proteína de membrana y como una proteína soluble (sTWEAK) de 168 aminoácidos (18 kDa) que resulta de la proteólisis de la proteína de membrana; en ambas formas, se encuentra ampliamente distribuido en el organismo y en niveles muy elevados en tejidos como el páncreas, intestino, corazón, vasos sanguíneos, cerebro, pulmones, ovario y músculo esquelético y niveles más bajos en hígado y riñón (127).

La actividad del TWEAK, mediada por el acoplamiento con su receptor Fn14 (figura 4), se basa en la activación de factores de transcripción de la familia del NF- κ B que se unen al ADN y regulan la expresión de múltiples genes que codifican proteínas implicadas en la respuesta inmune, inflamación, apoptosis celular y tumorigénesis (130,131). El gen humano para el Fn14 se encuentra en el cromosoma 16 y codifica

para una proteína transmembrana de tipo I de 129 aminoácidos (14 kDa) que se procesa a una proteína madura de tal solo 102 aminoácidos. El dominio extracelular del Fn14 contiene el sitio de unión para el TWEAK y el dominio intracelular contiene un sitio de unión para TRAF (tumor necrosis factor receptor-associated factor) la cual desencadena las señales de transducción de los miembros de la superfamilia del TNF a través de la activación de los factores de transducción nucleares NF- κ B (127,132) (Figura 5). Aunque el único receptor conocido del TWEAK es el Fn14, algunas actividades de esta molécula pueden llevarse a cabo en el receptor CD163 en condiciones patológicas. El CD163 se expresa en monocitos y macrófagos que se han visto relacionados con la degradación del TWEAK (133).

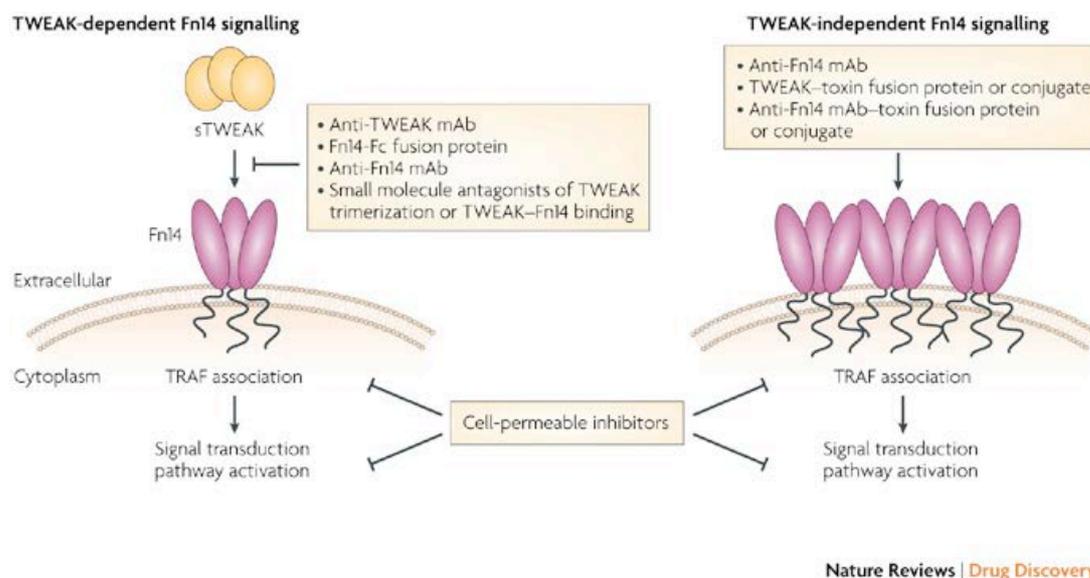


Figura 5. Interacción del sTWEAK con su receptor. De: Winkles JA. Nature Reviews Drug Discovery 2008; 7, 411-425 (127)

A diferencia de otros marcadores de la inflamación, se ha demostrado un descenso gradual de los valores del sTWEAK de forma concomitante a la disminución del filtrado glomerular (figura 6) y al mismo tiempo una relación independiente entre los niveles del sTWEAK y la disfunción endotelial en pacientes con ERC (134).

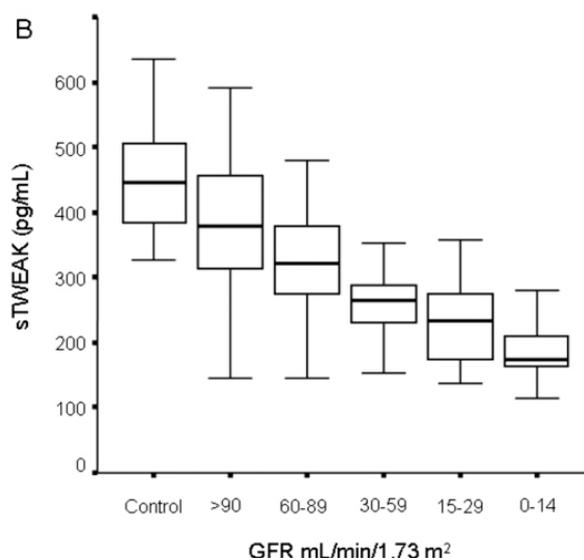


Figura 6. Concentraciones séricas de sTWEAK según el filtrado glomerular. Yilmaz MI. Clin J Am Soc Nephrol. 2009 Nov; 4(11):1716-23 (134).

Los niveles disminuidos de sTWEAK tanto en tejido como en plasma, han sido asociados con enfermedades con un componente inflamatorio, como la disfunción endotelial y el ERC. En este contexto, se ha observado que los pacientes con niveles bajos de sTWEAK, presentan un peor pronóstico cardiovascular (78,134–141).

No quedan del todo claro los mecanismos que llevan a disminuir los niveles de sTWEAK, por lo que han sido diseñado diversos estudios y se han planteado diversas hipótesis para intentar explicar la causa de dicha disminución y su relación con la aterogénesis o las neoplasias. Se ha encontrado que los efectos patológicos del sTWEAK son mediados por su receptor Fn14, cuya expresión es normalmente baja en diversos tejidos (142) y prácticamente ausente en la pared arterial (143). En condiciones patológicas, el Fn14 se eleva considerablemente y las células, incluyendo las vasculares, se sensibilizan al TWEAK, lo que conlleva consecuencias nocivas como la apoptosis y producción de mediadores proinflamatorios (142,143). En tal escenario, mecanismos poco conocidos pueden llegar a disminuir las concentraciones de TWEAK para tratar de limitar el daño tisular, por lo que se ha llevado a plantear que los niveles bajos de sTWEAK en la ERC podría ser un mecanismo compensador para intentar proteger de las consecuencias de la activación del Fn14 (127). En este sentido, se ha visto que macrófagos que presentan el receptor scavenger o basurero

CD163, se encuentran elevados en pacientes con ERC estadio 5 (144). Este incremento podría facilitar la unión a los macrófagos con la consecuente internalización del TWEAK, tal y como se ha visto in vitro (145). En este contexto el grado de activación de los macrófagos que expresan el CD163 y que degradan el TWEAK, lleva a la disminución de sus niveles y por lo tanto previene la activación del Fn14 (133,146).

El proceso mediante el cual la disfunción endotelial está asociada a los niveles de sTWEAK, todavía no es bien conocido, pero podría estar en relación con la expresión del TWEAK o del Fn14 por las células endoteliales (147,148). Las arterias humanas sanas liberan TWEAK soluble, pero en las dañadas por la aterosclerosis la liberación de sTWEAK disminuye. De hecho, los niveles séricos de sTWEAK representan un marcador de aterosclerosis subclínica. Por el contrario, la expresión tisular de Fn14 es baja en condiciones de salud, siendo indetectable en las arterias sanas (135). También se ha visto, como contrario a otras citocinas que normalmente se encuentran elevadas en pacientes con insuficiencia cardíaca, los niveles plasmáticos del sTWEAK se encuentran reducidas de forma significativa en la insuficiencia cardíaca crónica estable (138). Datos similares se han encontrado en pacientes con enfermedad arterial periférica de extremidades inferiores (149).

En este sentido, numerosos estudios realizados in vivo e in vitro han demostrado incrementos en la expresión de Fn14 ante numerosos estímulos en varios tipos celulares, como ocurre in vivo durante una lesión hepática, vascular, del sistema nervioso central o renal (150-153). Cuando existen niveles bajos de expresión de Fn14, las células responden peor a TWEAK y su acción sobre tejidos sanos es escasa, sin embargo, una expresión aumentada de Fn14 aumenta la respuesta al TWEAK (135,142). De esta manera, durante la inflamación, los tejidos serían más sensibles a pequeños incrementos en los niveles de TWEAK.

Se han detectado incrementos en la expresión del Fn14 en los tejidos tumorales con respecto a los tejidos sanos circundantes con disminución compensadora en las cifras de TWEAK. Se especula que éstas moléculas están implicadas en la progresión tumoral mediante la proliferación, invasión, angiogénesis e inflamación, sin embargo,

diversos estudios experimentales describen su implicación como inhibidores del crecimiento tumoral e inclusive se plantea el uso de anticuerpos agonistas anti-Fn14 como potencial terapia antineoplásica en los tumores sólidos (127).

Se han detectado niveles disminuidos de TWEAK y un incremento en la expresión del Fn14, en varios tejidos tumorales, como en el carcinoma de hígado, próstata, mama, endometrio, cérvix, ovario y gliomas (150,154–159), comparados con el tejido normal circundante. Así mismo, recientemente se ha asociado la expresión baja de TWEAK en el tejido canceroso y en los niveles séricos de sTWEAK circulante, con un peor pronóstico y con la recurrencia loco-regional en pacientes con cáncer de cabeza y cuello (160).

Sin embargo, a pesar de la elevada predisposición y prevalencia de neoplasias en los pacientes con ERC, no ha sido estudiada la relación del sTWEAK con el cáncer en este grupo de pacientes.

1.6 OTROS FACTORES INFLAMATORIOS Y SU RELACIÓN CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y CÁNCER

1.6.1 TUMOR NECROSIS FACTOR- α (TNF- α)

En 1975, Carswell y su equipo (161) , identificaron por primera vez el TNF- α , un factor sérico inducido por endotoxinas que causaba la necrosis de los tumores. Una década más tarde otros investigadores aislaron una proteína de células tratadas con endotoxinas, que era llamada caquectina por su presunto rol en la caquexia (162,163). Posteriormente tras estudios moleculares, se confirmó que la caquexina y el TNF eran la misma molécula (164,165).

El TNF- α se sintetiza inicialmente como una prohormona de 233 aminoácidos, que se encuentra anclada en la membrana celular, pero que posteriormente, tras el clivaje de

76 péptidos de señal residual, se transforma en una proteína madura de 157 aminoácidos.

La transcripción del precursor del TNF se incrementa en respuesta a una amplia variedad de estímulos infecciosos o inflamatorios (cómo lipopolisacáridos, virus, antígenos fúngicos o parasitarios, IL-1, TNF- α) con lo que se libera rápidamente grandes cantidades de proteína madura a la circulación.

Sin embargo, no todo el TNF- α es liberado a la circulación, algo queda asociado a la célula en forma de proteína transmembrana (166).

Una vez liberado de la célula, el TNF- α interactúa con uno o sus dos receptores, el TNFR-1 (soluble tumor necrosis factor receptor 1) de 55 kd por el que tiene alta afinidad y el TNFR-2 de 75 kd de menor afinidad (167,168), para ejercer sus efectos celulares.

EL TNF regula la expresión de una gran variedad de factores péptidos reguladores incluyendo IL-1, IL-6, factor de crecimiento derivado de las plaquetas así como un grupo de eicosanoides y hormonas incluyendo la adrenalina (169).

Los efectos celulares del TNF- α son altamente pleiotróficos. A concentraciones bajas, el TNF ejerce regulación autocrina y paracrina de leucocitos y de células endoteliales por lo que funciona como un importante regulador de la respuesta inflamatoria. Así se ha demostrado en ratones sin el receptor p55 del TNF- α , los cuales son extremadamente sensibles a ciertas infecciones bacterianas (170).

Por otra parte, el TNF- α , potencia la quimiotaxis de macrófagos y neutrófilos, incrementa su actividad fagocítica y citotóxica (171) y promueve la leucostasis al incrementar la expresión de moléculas de adhesión intracelular (ICAMS) y moléculas de adhesión leucocitaria endotelial (ELAMS) en los sitios de inflamación.

A concentraciones más elevadas, el TNF- α excede el número de receptores localizados en la superficie de la célula, por lo que el TNF- α es liberado a la circulación. Una vez liberado, ejerce efectos endocrinos y exocrinos incluyendo el

comienzo del desgaste metabólico, coagulación microvascular, hipotensión y fiebre (172,173).

Así mismo, aunque parezca paradójico, el TNF- α parece modular tanto la destrucción tisular como la reconstrucción de los mismos. Estimula directamente la proliferación de los fibroblastos y células mesenquimatosas e induce la biosíntesis de otros factores de crecimiento. Por el contrario, es un citotóxico directo de las células endoteliales y puede inducir la biosíntesis de colagenasas, proteasas, especies reactivas del oxígeno y metabolitos del ácido araquidónico (169). Además, el TNF- α se ha visto implicado en la muerte celular a través de una variedad de mecanismos incluyendo la activación de las vías de segundos mensajeros, metabolismo del ácido araquidónico, proteínas cinasas, radicales libres del oxígeno, óxido nítrico, transcripción de una gran variedad de genes citotóxicos, regulación de factores nucleares reguladores, ribosilación del ADP, y de forma potencial, mediante la fragmentación del ADN (174).

Bajo unas condiciones normales, estos efectos citotóxicos, son importantes en la defensa del organismo al iniciar una actividad antitumoral (161,175) y al modular el crecimiento y diferenciación celular.

Sin embargo, el rol del TNF- α en la patogénesis de las neoplasias continua siendo controversial. Mientras que la terapia con TNF mejora la supervivencia en ratones portadores de tumores, a su vez promueve la adhesión de las células tumorales, el desarrollo de nódulos (176) y las metástasis (177). Además, existe una relación directa entre los niveles de expresión de TNF y el grado del tumor en el cáncer ovárico (178).

Por otra parte, es bien conocida la relación del TNF- α y la enfermedad cardiovascular. La primera vez que se relacionó el TNF- α con la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) fue en 1990 cuando Levine y su equipo (179) demostraron que los niveles circulantes de TNF- α se encontraban elevados en pacientes con insuficiencia cardíaca terminal y caquexia. Estudios posteriores demostraron una elevación similar de IL-6 (180) y una relación directa entre los niveles de TNF- α y la clasificación de insuficiencia cardíaca.

Así mismo, se ha observado una inhibición concentración-dependiente de TNF en la contractilidad del músculo cardíaco de hámsteres , de forma reversible (181), datos que son acordes a estudios clínicos de pacientes con ICC. En este contexto, fue demostrado que los efectos inotrópicos negativos del TNF- α eran inmediatos y parecían ser completamente reversibles tras la retirada de la citosina (182).

1.6.2 PROTEÍNA C REACTIVA (PCR) e INTERLEUCINA-6 (IL-6)

Se han estudiado los niveles de sTWEAK y IL-6 en pacientes con diferentes estadios de ERC y se han comparado con un grupos control, encontrando niveles diferentes de sTWEAK de forma significativa, siendo más bajo en los estadios 4 y 5 de la ERC y más elevado en los controles.

La IL-6 también resultó significativamente diferente en ambos grupos, encontrándose más elevado en los estadios 4 y 5 de la ERC y más bajo en los controles (137).

Es interesante destacar que los niveles de sTWEAK se relacionan de forma negativa con otras citosinas inflamatorias como el IL-6, lo cual no resulta sorprendente si consideramos que un incremento en los niveles séricos de IL-6 y niveles bajos de sTWEAK se han visto relacionados con un peor pronóstico cardiovascular (137) y con estadios avanzados de diferentes tipos de neoplasias (183–185) .

La IL-6 es una citosina inflamatoria, la cual es secretada por una gran variedad de tipos celulares, incluyendo células endoteliales y linfáticas, fibroblastos, músculo esquelético y tejido adiposo. Los niveles circulantes se correlacionan con aterosclerosis prematura y disfunción endotelial (186).

La IL-6 está implicada en diferentes actividades inmunológicas, en particular en la síntesis de reactantes de fase aguda en el hígado como la PCR (proteína C reactiva). Tanto la IL-6 como su receptor se expresan durante una reacción inflamatoria, generando efectos indeseables (187).

La implicación de los marcadores inflamatorios en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica se encuentra bien establecida. En el caso de la IL-6, dado su rol importante en el proceso de erosión y de ruptura de las placas ateroscleróticas (188), proceso que empeora y perpetúa al aumentar los niveles de PCR.

La PCR es considerada un miembro prototípico de los reactantes de fase aguda en la especie humana. Pertenece a la familia de las pentraxinas, grupo de proteínas muy preservadas durante la evolución y que preceden al desarrollo de las respuestas inmunes. Sus niveles sanguíneos son el resultado directo de su síntesis hepática. La activación del gen encargado de su síntesis está producida por la IL-6. La IL-1, los glucocorticoides, y los productos de activación del complemento actúan sinérgicamente potenciando las acciones de la IL-6. La función biológica principal de la PCR es el reconocimiento de patógenos y de las células dañadas del huésped (incluidos antígenos nucleares, lipoproteínas y células apoptóticas) y participar en su eliminación activando las células fagocíticas y el sistema de complemento (189).

La PCR inhibe la liberación del óxido nítrico, promueve la activación de los monocitos y su adhesión al endotelio, incrementa la penetración de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la placa de ateroma, y es el mediador o activador de numerosos mecanismos celulares perjudiciales a nivel endotelial (189).

A semejanza del sTWEAK, el IL6, se ha visto relacionado con las neoplasias. En este sentido y a diferencia de los niveles disminuidos de sTWEAK, un incremento de los niveles del IL-6 sérico, han sido asociados con el estadio avanzado de diferentes tipos de cáncer (mieloma múltiple, cáncer de mama, colorrectal, renal, prostático, ovárico y pulmonar) así como en su supervivencia. (183–185,190–193).

La PCR, como una proteína de fase aguda, es un marcador de inflamación, daño tisular e infección. El rol de la inflamación y la PCR en los diferentes tipos de cáncer ha sido motivo de múltiples investigaciones, siendo correlacionado el incremento de los niveles de PCR con la extensión de la enfermedad y la recurrencia en el cáncer avanzado. Su rol como intérprete en la supervivencia ha sido elucidado en diferentes

tipos de cáncer, como en el melanoma, mieloma múltiple, linfoma y tumores renales, pancreáticos, hepáticos, gastrointestinales, pulmonares y de mama, entre otros. La determinación de los niveles de PCR al momento del diagnóstico, puede ayudar a determinar la severidad de la enfermedad, el estado de agresividad del tumor u otras condiciones coexistentes de inflamación, y por ende, ayudar a guiar el tratamiento para mejorar la supervivencia. (80,194–200).

1.7 RESUMEN

La ERC comprende pacientes pluripatológicos, con elevado riesgo cardiovascular y con un estado metabólico e inflamatorio alterado, hechos que pueden verse potenciados por el tratamiento sustitutivo renal. Producto de la confluencia de los problemas anteriormente expuestos, además de factores genéticos y ambientales , hacen de estos grupos de pacientes, especialmente susceptibles a presentar eventos cardiovasculares, neoplasias y una elevada mortalidad respecto a la población general.

Hasta el momento, se ha determinado la relación entre niveles elevados de factores inflamatorios como el PCR, TNF- α e IL-6, enfermedad cardiovascular y cáncer en la población general y en los pacientes en HD, además, recientemente ha surgido un nuevo factor inflamatorio, el sTWEAK, cuyos niveles disminuidos o prácticamente ausentes en suero, se han visto relacionado con pacientes en HD con elevada morbimortalidad cardiovascular. También se ha evidenciado que los tejidos tumorales en la población general, presentan niveles más bajos de TWEAK respecto al tejido circundante. Sin embargo, hasta el momento no ha sido estudiada la relación de la fracción libre o soluble del TWEAK con las neoplasias en los pacientes en hemodiálisis.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL TRABAJO

2.1 HIPÓTESIS

Los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis presentan una elevada morbimortalidad respecto a la población general como consecuencia de eventos cardiovasculares y complicaciones infecciosas. Aunque los factores de riesgo tradicionales explican parcialmente el desarrollo de enfermedad cardiovascular en estos pacientes, nuevos factores de riesgo no tradicionales como la presencia de un estado inflamatorio alterado de forma crónica, están implicados en su patogenia. Por otra parte, la inflamación crónica en los pacientes en hemodiálisis parece contribuir al desarrollo y progresión de otras lesiones de índole inflamatoria como las neoplasias.

La búsqueda y un mejor conocimiento de biomarcadores eficientes resulta primordial para establecer estrategias de detección precoz de complicaciones cardiovasculares, neoplasias y de aquellos pacientes que puedan tener un mal pronóstico a largo plazo, para aplicar las técnicas terapéuticas adecuadas de forma eficiente. Es en este sentido que resulte tan importante la búsqueda de un biomarcador multifuncional como el sTWEAK.

A pesar de que el sTWEAK ha sido relacionado con la disfunción endotelial y morbimortalidad cardiovascular, su rol aún no queda nada claro; por otra parte, a pesar de ser una molécula cuyas concentraciones se encuentran alteradas en los tejidos neoplásicos, aún no ha sido valorado su uso como biomarcador diagnóstico de lesiones malignas en la población general ni en pacientes con una prevalencia tan elevada de neoplasias como lo son los pacientes renales. El presente estudio tiene como objetivos estudiar la relación del sTWEAK y de otros marcadores inflamatorios en la morbimortalidad cardiovascular y las neoplasias de los pacientes en hemodiálisis.

2.2 OBJETIVOS

1. Analizar la utilidad de las concentraciones séricas de sTWEAK como biomarcador de neoplasias en 126 pacientes en hemodiálisis seguidos durante 7 años.
2. Evaluar la utilidad del sTWEAK como biomarcador de eventos cardiovasculares en 126 pacientes en hemodiálisis tras 7 años de seguimiento.
3. Determinar la utilidad de las concentraciones séricas de sTWEAK como factor pronóstico a largo plazo, mediante el estudio de mortalidad en 126 pacientes en hemodiálisis seguidos durante 7 años.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Se efectuó un estudio observacional prospectivo de 7 años de seguimiento, de 126 pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo renal mediante hemodiálisis. El reclutamiento de los pacientes entre marzo y abril del 2008 y la fecha final del estudio fue establecida para diciembre de 2015 (31/12/2015).

La población estudiada se reclutó entre los pacientes que recibían tratamiento crónico en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol y pacientes del área de influencia hospitalaria dializados de forma ambulatoria.

Se establecieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Edad > 18 años.
- Enfermedad renal crónica estadio 5: filtrado glomerular < 15 mL/min/1,73m², estimado por MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) (201) en tratamiento sustitutivo renal mediante hemodiálisis.
- Kt/V > 1,4, estimado mediante la fórmula de Daugirdas (202).
- Que el paciente fuera capaz de otorgar su consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Inestabilidad clínica al momento del inicio del estudio.
- Trasplante renal previo.
- Haber recibido tratamiento inmunosupresor, bien como tratamiento de su enfermedad renal primaria, como por cualquier otro motivo médico.

Finalmente 126 pacientes que cumplían dichos criterios se incluyeron en el estudio: 30 pacientes procedentes de la Unidad de Hemodiálisis del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol y 96 pacientes dializados ambulatoriamente.

3.2 PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio detallado de las historias clínicas de los pacientes para registrar los siguientes datos clínicos:

3.2.1 RECOGIDA DE DATOS ANTROPOMÉTRICOS Y CLÍNICOS BASALES

- VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS: edad (años), sexo (hombre /mujer), peso (kg), talla (cm), índice de masa corporal [IMC](kg/m²).

- ETIOLOGÍA DE LA ERC: *nefropatía diabética* (cuyo diagnóstico fue realizado mediante biopsia o alta sospecha clínica), *enfermedad glomerular* (a tener presente que para evitar interferencias en los resultados, hemos excluido del estudio aquellos pacientes que hubieran recibido tratamiento inmunosupresor como tratamiento de su glomerulopatía), *nefropatía hipertensiva o nefroangioesclerosis* (diagnosticada mediante biopsia o según contexto clínico), *nefropatía intersticial, causa obstructiva, vascular* (estenosis arterial renal), *poliquistosis renal, causa sistémica* (como consecuencia de una enfermedad sistémica diferente a enfermedad glomerular primaria), *otras causas conocidas y causas no filiadas*.

- TIPO DE ACCESO VASCULAR: FAVI nativa (Sí/No), FAVI protésica PTFE (Sí/No), Catéter Tunelizado (Sí/No). Grupo FAVI (FAVI nativa) y No FAVI (FAVI protésica y catéter tunelizado) (Sí/No).

- PRESENCIA DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR:

Tabaquismo (Sí/No): se cataloga como tabaquismo “sí” a todos aquellos pacientes fumadores y exfumadores. *Obesidad* (Sí/No): los pacientes fueron clasificados como obesos si el IMC >30 kg/m². *Diabetes Mellitus (DM)* (Sí/No), *Hipertensión arterial (HTA)* (Sí/No), *Dislipemia (DLP)* (Sí/No) ya diagnosticados de forma previa al estudio y registrados como antecedentes en la historia clínica.

NEOPLASIAS EN LOS PACIENTES EN HEMODIÁLISIS

Para estudiar la prevalencia y la incidencia de neoplasias durante los 7 años de seguimiento, se analizaron los datos correspondientes a la totalidad de los 126 pacientes en estudio.

La prevalencia de neoplasias se definió como la presencia de antecedentes de neoplasias al inicio del estudio y se clasificó de la siguiente manera:

- Antecedentes de Neoplasias (Sí/No): los antecedentes fueron clasificados en *neoplasias del tracto urinario* (incluyendo los carcinomas renales, vesicales y prostáticos), Pulmonares, Cutáneos, Gastrointestinales y *Otros tipos de cáncer* (carcinoma papilar tiroideo, mama y cáncer endometrial).

La incidencia de eventos cardiovasculares en los 7 años de seguimiento se registró como:

- Neoplasias DE NOVO: representan todas aquellos casos de neoplasias diagnosticadas durante el estudio.
- Neoplasias total: número de pacientes con antecedentes de neoplasias y aquellas diagnosticadas durante el estudio.

EVENTOS CARDIOVASCULARES EN LOS PACIENTES EN HEMODIÁLISIS

Para estudiar la prevalencia y la incidencia ECV durante los 7 años de seguimiento, se analizaron los datos correspondientes a la totalidad de los 126 pacientes en estudio.

La prevalencia de eventos cardiovasculares se definió como la presencia de antecedentes de ECV al inicio del estudio y se clasificó en 3 grupos:

- Antecedentes de eventos cardiovasculares:

- *Cardiopatía Isquémica (Sí/No)*: historia de infarto miocárdico, angioplastia coronaria, bypass coronario o muerte súbita causada por isquemia cardíaca.
- *Evento Cerebrovascular (Sí/No)*: historia de accidente isquémico transitorio, ictus isquémico o ictus hemorrágico.
- *Evento Vascular Periférico (Sí/No)*: amputación no traumática, angioplastia arterial periférica, historia de bypass periférico, cirugía de la aorta abdominal o infarto mesentérico.

La incidencia de eventos cardiovasculares en los 7 años de seguimiento se registró como:

- Eventos cardiovasculares DE NOVO: que incluyó todos aquellos casos de cardiopatía isquémica, eventos cerebrovasculares y eventos vasculares periféricos diagnosticados durante el estudio.
- Evento Cardiovascular Total: número de pacientes con la presencia de un evento cardiovascular prevalente o incidente.

MORTALIDAD EN LOS PACIENTES EN HEMODIÁLISIS

Tras 7 años de seguimiento, de marzo de 2008 a diciembre de 2015, se analizó la situación vital final de cada uno de los participantes a fecha del 31/12/2015 y se clasificó como:

- Trasplantado renal : aquellos pacientes trasplantados durante el período periodo de seguimiento y que continuaban trasplantados y vivos al final del estudio.
- Éxitus: aquellos pacientes que fallecieron durante el período de seguimiento del estudio.

Como causas de fallecimiento se establecieron: la caquexia y/o retirada de hemodiálisis por mal estado general o decisión del paciente/familiares, la muerte por neoplasia (NEO) avanzada, la causa infecciosa (del acceso vascular o de cualquier otra etiología, que haya llevado al paciente a la muerte), como consecuencia de algún evento cardiovascular (evento coronario, ictus, isquemia mesentérica, evento vascular periférico en extremidades inferiores, muerte súbita), causa desconocida y otras causas (status convulsivo, traumatismo craneoencefálico, cirrosis, úlcus gástrico, hemorragia digestiva, síndrome tóxico, edema agudo de pulmón por sobrecarga hídrica, EPOC -enfermedad pulmonar obstructiva crónica- , fractura de fémur).

- Vivo en hemodiálisis: aquellos pacientes que continuaban vivos en hemodiálisis a fecha del 31/12/2015.

3.2.2 VARIABLES ANALÍTICAS

Las analíticas fueron realizadas al inicio del estudio, siendo el período de extracción de las muestras sanguíneas entre el 13/03/2008 y el 7/4/2008.

Las muestras de sangre fueron obtenidas por venopunción entre las 8:00-9:00h (después de 8 horas de ayuno) y en el día interdiálisis antes iniciar el tratamiento de HD (un miércoles en caso de que los pacientes realizaran HD en turno de lunes-miércoles-viernes; y el jueves en caso de que los pacientes correspondieran al turno de martes-jueves-sábado). Las muestras de sangre fueron centrifugadas inmediatamente para proceder a la separación del suero y su almacenamiento a -80 °C hasta su posterior análisis bioquímico. El análisis de laboratorio fue realizado en el servicio de Bioquímica del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol.

- Determinaciones analíticas habituales: realizadas mediante analizador bioquímico de rutina, se determinó: Urea (mmol/L), Creatinina ($\mu\text{mol/L}$), Uratos ($\mu\text{mol/L}$), Calcio (mmol/L), Calcio corregido por albúmina mediante la fórmula: $\text{Calcio} + 0,8 (4 - \text{Albúmina})$; Fósforo (mmol/L), Magnesio (mmol/L), Colesterol total (mmol/L), HDL

(mmol/L), LDL (mmol/L), Triglicéridos (mmol/L). La hormona paratiroidea intacta (PTHi) (pg/ml) se midió mediante inmunoensayo inmunométrico automatizado quimioluminiscente (MODULAR ANALYTICS E170 Roche Diagnostics, GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim). La homocisteína ($\mu\text{mol/L}$) fue determinada mediante inmunoensayo competitivo quimioluminiscente automatizado en el analizador Immulite® 2000 , Siemens Healthcare Diagnostics productos LTD, Glyn Rhonwy, Llanberis Gwynedd, United Kingdom. El límite de detección es de $1,2 \mu\text{mol/L}$ y la imprecisión total de 8,1 % y 8,7% a concentraciones de $23 \mu\text{mol/L}$ y $8 \mu\text{mol/L}$, respectivamente. Así mismo se calculó el Índice Aterogénico o Índice de Castelli, mediante la fórmula : colesterol total/ colesterol HDL.

- Determinaciones analíticas de biomarcadores de inflamación: a partir de muestras de suero se determinaron las concentraciones séricas de PCR, TNF- α e IL-6. El PCR fue determinado mediante el test de PCR ultrasensible (N High Sensitivity CRP) en un nefelómetro BN-ProSpec (Dade Behring, GMBH, Marburg, Germany) con un coeficiente de variación inter-ensayo del 3.7% y 3.5% para concentraciones de PCR de 2.38 mg/L y 52.2 mg/L, respectivamente. Las concentraciones séricas de TNF- α (pg/mL) e IL-6 (pg/mL) fueron medidas usando el test de quimioluminiscencia enzimático Immulite® (DPC, Los Angeles, CA, USA). Las concentraciones séricas de sTWEAK (pg/mL) fueron medidas mediante el ensayo enzimático ELISA Human Tweak Instant ELISA eBioscience (Bender MedSystems GmbH, Vienna, Austria) con una sensibilidad de 9.7 pg/ml. El coeficiente de variación intra-ensayo, fue de 7.9% e interensayo < 11.2%.

3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La comprobación de la bondad de ajuste a la distribución normal de los diferentes parámetros, se realizó mediante las pruebas de Kolmogorov-Smirnov.

3.4.1 Análisis descriptivo de las variables

Se realizó el análisis descriptivo de las variables cualitativas y cuantitativas mediante los métodos estadísticos siguientes:

- VARIABLES CUANTITATIVAS: se presentan media y desviación típica (DE) de las variables continuas normales, y mediana y rango intercuartílico de las variables continuas no normales.

- VARIABLES CUALITATIVAS: se expresan en frecuencias absolutas o en porcentajes.

3.4.2 Comparación de dos variables

- VARIABLES CUANTITATIVAS: en caso de que la variable siguiese una distribución normal, se realizó la prueba paramétrica de t de Student de comparación de medias. En caso contrario, la comparación de medianas se realizó mediante la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney (para datos independientes) o la prueba de Wilcoxon (para datos apareados).

- VARIABLES CUALITATIVAS: el análisis de relación entre dos variables cualitativas, se realizó mediante la prueba del Chi cuadrado.

El grado de asociación entre dos variables cuantitativas fue estimada mediante la prueba de correlación de Pearson o Spearman dependiendo de la distribución normal o no normal de la variable respectivamente.

3.4.3 Análisis de factores de riesgo y supervivencia

Para analizar los factores de riesgo de presentar eventos cardiovasculares y los factores de riesgo de desarrollar neoplasias según las características clínicas basales y en los niveles de las determinaciones analíticas, se empleó el test de regresión logística lineal. Aquellas variables con significancia estadística ($p < 0,05$) en el análisis univariante, así como los factores considerados clínicamente relevantes aunque no tuvieran significado estadístico, fueron considerados en el análisis multivariante de ambos tests como variables independientes.

Se estimó la supervivencia mediante el análisis de Kaplan-Meier y regresiones de Cox. Aquellos factores con significancia estadística ($p < 0,05$) en el análisis univariante, así como los factores considerados clínicamente relevantes aunque no tuvieran significado estadístico, fueron considerados en el análisis multivariante.

Las tasas de mortalidad fueron ajustadas por 1000 habitantes y se tuvo en cuenta a todos los pacientes en hemodiálisis, así como a los pacientes trasplantados, un mes antes del trasplante renal.

Se fijó un nivel de confianza del 95%; es decir, se consideraron significativos los p-valores inferiores a 0,05. El análisis estadístico fue realizado mediante el software SPSS para Windows, versión 15.0 (SPSS Inc., Chicago, USA).

4. RESULTADOS

4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO GLOBAL DE LOS PACIENTES EN HEMODIÁLISIS

4.1.1 Características generales de la población estudiada

Se incluyeron en el estudio un total de 126 pacientes, de los cuales 96 realizaban hemodiálisis crónica de forma ambulatoria y 30 correspondían a pacientes en hemodiálisis crónica hospitalaria. Al estudiar las características demográficas de población al principio del estudio, observamos que la mayoría eran hombres, con una media de edad de 67 años y una mediana de 24 meses en hemodiálisis. En cuanto al tipo de acceso vascular, un 73% de los pacientes dializaban a través de FAVI nativa. Los pacientes cuyo acceso vascular no era la FAVI, corresponden a los pacientes portadores de catéter endovenoso central tunelizado (24%) y FAVI protésica de PTFE en un 3% de los casos (Tabla 1).

Tabla 1. Características generales de la población estudiada

n=126	Resultados
Origen HD Ambulatoria/Hospital (n)	96/30
Edad (años)*	67,13 ± 15,39
Sexo (hombres) (n)(%)	84 (67%)
Tiempo en HD (meses)+	24 (11,50-49,00)
FAVI (n) (%)	92 (73%)

n=número de pacientes; *media ± DE: desviación estándar; %: porcentaje;+ mediana (percentil 25-percentil 75).
HD: hemodiálisis; FAVI: fístula arteriovenosa.

4.1.2 Causas de la enfermedad renal crónica en los pacientes en HD

Al estudiar las causas de la enfermedad renal de base de los 126 pacientes en estudio, destaca que el 19% de los pacientes presentaban la ERC como consecuencia de una enfermedad glomerular; seguidamente se encuentra la etiología no filiada y nefropatía diabética (18% en ambos casos), así como la nefropatía hipertensiva (15%). El resto de resultados se expresan en la tabla 2.

Tabla 2. Causas de la enfermedad renal crónica del total de pacientes en HD

n=126	Resultados (%)
Diabética	18%
Glomerular	19%
Hipertensiva	15%
Intersticial	6%
No filiada	18%
Obstructiva	2%
Otras	6%
Poliquistosis	10%
Sistémica	4%
Vascular	2%

n: número de pacientes. Los resultados se expresan en porcentaje.

4.1.3. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en los pacientes en HD

Al momento del inicio del estudio los pacientes el 40% de los pacientes presentaba antecedentes de DLP y hasta un 34% de DM. Así mismo, es llamativa la alta prevalencia de antecedentes de HTA (83%), datos que son consecuentes con las características que engloban al paciente con patología renal. Por otra parte, se

encontraban en normopeso y hasta el 50% de los pacientes eran o habían sido fumadores (ver tabla 3).

Tabla 3. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular

n=126	Resultados
IMC (kg/m²)*	24,22±4,44
Ant. DLP (%)	40%
Ant. DM (%)	34%
Tabaquismo (%)	50%
Ant. HTA (%)	83%

n: número de pacientes; %: resultados en porcentaje; *Media±DE: desviación estándar.
 IMC: índice de masa corporal; Ant. DLP: antecedentes de dislipemia; Ant. DM: antecedentes de diabetes mellitus; Ant. HTA: antecedentes de hipertensión arterial; Tabaquismo: incluye a aquellos pacientes fumadores y exfumadores.

4.1.4 Analíticas basales de la población en HD

Al analizar las determinaciones analíticas iniciales de los 126 pacientes en HD, se evidencian concentraciones séricas de PTHi, urea y creatinina elevadas acordes al grado de ERC, fósforo sérico discretamente elevado pero con normocalcemia, y cifras de magnesemia discretamente bajas. Por otra parte presentaban concentraciones séricas de lípidos dentro de los parámetros de normalidad, con un índice aterogénico bajo pero con valores séricos elevados de homocisteína. Los valores analíticos se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Determinación analítica basal en la totalidad de pacientes en HD

n=126	Resultados Mediana (P25-P75)
Albúmina (mg/dL)	37,10 (35,18-38,88)
Urea (mmol/L)	25,10 (20,25-29,20)
Creatinina (μmol/L)	688,00 (492,50-850,50)
Uratos (μmol/L)	359,00 (319,00-410,50)

Calcio (mmol/L)	2,28 (2,20-2,40)
Fósforo (mmol/L)	1,56 (1,31-1,86)
PTH (pg/mL)	222,30 (99,65-325,45)
Magnesio (mmol/L)	1,04 (0,99-1,14)
Colesterol total (mmol/L)	4,00 (3,40-4,50)
HDL (mmol/L)	1,19 (0,97-1,43)
LDL (mmol/L)	2,32 (1,81-2,92)
Triglicéridos (mmol/L)	1,40 (1,10-2,05)
Índice Aterogénico	3,23 (2,50-4,04)
Homocisteína (μmol/L)	19,20 (14,83-24,05)

n=número de pacientes; los resultados se expresan en mediana P25-P75: percentil 25-percentil 75.
PTH: paratohormona; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad.

4.1.5 Concentraciones séricas basales del sTWEAK y otros marcadores de inflamación en la población en HD

Los resultados de las concentraciones séricas basales del sTWEAK y el resto de los marcadores inflamatorios determinados en los 126 pacientes, se reflejan en la tabla 5.

Tabla 5. Concentraciones séricas basales de los marcadores de inflamación

	Resultados Mediana (P25-P75)
sTWEAK (pg/mL)	546,00 (409,00-714,50)
PCR (mg/L)	7,55 (3,44-17,81)
TNF-α (pg/mL)	18,30 (16,02-22,45)
IL-6 (pg/mL)	7,41 (4,24-13,70)

Los resultados se expresan en mediana P25-P75: percentil 25-percentil 75.
PCR: proteína C reactiva; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa; IL6: receptor soluble de interleucina 6; sTWEAK: soluble Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis.

4.1.6 Correlación entre el sTWEAK y otros marcadores de inflamación en los pacientes en HD

Al correlacionar el sTWEAK con otros marcadores inflamatorios, observamos que presenta una relación inversa con el IL-6 ($r=-0,404$; $p= 0,001$). No se observan correlaciones estadísticamente significativas entre el sTWEAK y la PCR ni TNF- α (ver Tabla 6).

Tabla 6. Correlación entre el sTWEAK y marcadores de inflamación clásicos en los pacientes en hemodiálisis

Marcadores de inflamación	sTWEAK (pg/mL)	
	r	p valor
PCR (mg/mL)	-0,97	0,286*
TNF- α (pg/mL)	-0,42	0,739*
IL-6 (pg/mL)	-0,402	0,001*

* Test de correlación de Spearman; r= coeficiente de correlación; p=significación estadística.

PCR: proteína C reactiva; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; IL6: receptor soluble de interleucina 6; sTWEAK: soluble Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis.

4.2 NEOPLASIAS EN LOS PACIENTES EN HEMODIÁLISIS

4.2.1 Análisis descriptivo de los pacientes en hemodiálisis en cuanto a las neoplasias

Al momento del inicio del estudio, 28 de los 126 pacientes en HD, habían sido diagnosticados de algún caso de neoplasia. Posteriormente, a lo largo de los 7 años de seguimiento del estudio, fueron diagnosticados 6 casos más, para un total de 34 pacientes con neoplasias lo que representa el 27% de la población total estudiada (Tabla 7).

Tabla 7. Pacientes en hemodiálisis y neoplasias

	Resultados
TOTAL PACIENTES EN HD (n)	126
<i>Pacientes con neoplasias total (n) (%)</i>	34 (27%)
- <i>Antecedentes de neoplasias (n)</i>	28
- <i>Neoplasias de novo (n)</i>	6

n=número de pacientes o casos; %: resultados en porcentaje

4.2.1.1 Características demográficas basales de los pacientes en HD en cuanto al diagnóstico de neoplasias

En cuanto a las características demográficas de los 126 pacientes, se aprecia cierta tendencia a una mayor edad en los pacientes con neoplasias, sin llegar a ser estadísticamente significativo. No se aprecian diferencias entre el sexo, IMC, hábito tabáquico ni meses en HD del grupo de pacientes con neoplasias respecto a los pacientes sin neoplasias (Tabla 8).

Tabla 8. Características demográficas basales en el total de los pacientes en HD con y sin neoplasias

n=126	Pacientes con Neoplasias (n=34)	Pacientes sin Neoplasias (n=92)	p valor
Edad (años)*	71,1±14,1	65,6±15,7	0,075**
Sexo (hombres) (n)(%)	23(67,6%)	61(66,3%)	0,887***
IMC (kg/m²)*	23,6±3,6	24,4±4,7	0,459**
Tabaquismo (si)	48,4%	50,6%	0,835***
Meses en diálisis⁺	24(12-60)	24(11-48)	0,476 [^]

n: número de pacientes; *media±DE: desviación estándar; + mediana (percentil 25-percentil 75); %: porcentaje; ** T-student; *** Test X2; [^]Test de U Mann Whitney.

IMC: índice de masa corporal; Tabaquismo: incluye a aquellos pacientes fumadores y exfumadores; p=significación estadística.

4.2.1.2 Causas de la enfermedad renal crónica en los pacientes en HD diagnosticados de neoplasias

Al estudiar las causas de enfermedad renal de base de los 34 pacientes en HD con diagnóstico de cáncer, destaca que el 20,6% presentaban la ERC como consecuencia de una enfermedad glomerular. En segundo lugar se encuentra la causa no filiada (17,6%) seguida de la nefropatía hipertensiva (14,8%). El resto de datos se describen en la tabla 9.

Tabla 9. Causas de la enfermedad renal crónica en el total de los pacientes en HD diagnosticados de neoplasias

Etiología ERC (n=34)	Resultados (%)
Diabética	11,8%
Glomerular	20,6%
Hipertensiva	14,8%
Intersticial	2,9%
No filiada	17,6%
Obstructiva	2,9%
Otras (cirugía urológica)	11,8%
Poliquistosis	8,8%
Sistémica	2,9%
Vascular	5,9%

n: número de pacientes; %: los resultados se expresan en porcentaje; ERC: enfermedad renal crónica.

4.2.1.3 Clasificación de los casos de neoplasias en los pacientes en HD

Al determinar el tipo de neoplasia, destaca que 14 de las 34 neoplasias eran del tracto urinario (41,2%). A destacar que estos 14 pacientes, 4 habían entrado en diálisis

como consecuencia de la resección de la lesión tumoral urológica. Los datos se describen en la tabla 10.

Tabla 10. Clasificación de las neoplasias en el total de los pacientes en HD

Tipo de neoplasia (n=34)	Resultados (n)(%)
Tracto urinario	14 (41,2%)
Ginecológica	5 (14,7%)
Cutáneas	4 (11,8%)
Gastrointestinales	5(14,7%)
Otras	3 (8,8%)
Hematológicas	3 (8,8%)

n=número de neoplasias; %: los resultados se expresan en porcentaje.

4.2.1.4 Relación del sTWEAK y otros marcadores de inflamación con las neoplasias en pacientes en HD

Al estudiar por separado los grupos de pacientes con y sin neoplasias, destaca que los pacientes con neoplasias presentan concentraciones séricas de sTWEAK más bajas (538,70 pg/mL \pm 276,86 pg/mL) respecto al grupo sin neoplasias (623,78 pg/mL \pm 313,12 pg/mL) de forma casi significativa ($p=0,052$). También se observa una tendencia con concentraciones séricas de IL-6 más elevadas en pacientes con neoplasias. Los datos se expresan en la tabla 11.

Tabla 11. Relación del sTWEAK y otros marcadores de inflamación con las neoplasias en pacientes en HD

Marcadores inflamación	Pacientes con neoplasias (n=34)	Pacientes sin neoplasias (n=92)	p valor
sTWEAK (pg/mL)*	538,70 \pm 276,86	623,78 \pm 313,12	0,052**
PCR (mg/mL)+	9,2 (3,13-21,96)	6,97(3,55-16,08)	0,605^
TNF-α (pg/mL)+	17,75(15,97-21,17)	18,5(16,05-23,50)	0,560^

IL-6 (pg/mL)⁺	10,45(4,21-21-87)	6,92(4,13-11,7)	0,070 [^]
---------------------------------	-------------------	-----------------	--------------------

n: número de neoplasias; *los resultados se expresan en media±DE: desviación estándar; p=significación estadística; + los resultados se expresan en mediana (percentil 25-percentil 75). ** T-student; ^Test de U Mann Whitney
 PCR: proteína C reactiva; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa; IL6: receptor soluble de interleucina 6; sTWEAK: soluble Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis.

4.2.1.5 Neoplasias del tracto urinario y su relación con el sTWEAK en el total de pacientes en HD

Dada el elevado número de casos de neoplasias del tracto urinario, hemos comparado las concentraciones séricas de sTWEAK en este grupo de pacientes respecto a los pacientes con el resto de casos de neoplasias, sin embargo, no se objetivan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes (ver Tabla 12).

Tabla 12. Neoplasias del tracto urinario y su relación con el sTWEAK en el total de pacientes en HD

Variable	Pacientes con neoplasias del tracto urinario (n=14)	Pacientes con otros tipos de neoplasias (n=20)	p valor
sTWEAK (pg/mL)*	495±204,70	573,21±324,17	0,732**

*Media±DE: desviación estándar; p=significación estadística; ** T-Student.
 sTWEAK: soluble Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis.

4.2.2 ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA UNIVARIANTE DE LOS FACTORES DE RIESGO DE NEOPLASIAS EN LOS PACIENTES EN HD

4.2.2.1 Análisis de regresión logística univariante del riesgo de neoplasias según características clínicas del total de pacientes en HD

No se objetivan diferencias estadísticamente significativas en cuanto al riesgo de desarrollar neoplasias en los pacientes con enfermedad glomerular como enfermedad renal primaria. Tampoco se evidencia aumento del riesgo con la edad, sexo, meses en hemodiálisis ni el hábito tabáquico. Los datos se exponen en la tabla 13.

Tabla 13. Análisis de regresión logística univariante del riesgo de neoplasias según características clínicas del total de pacientes en HD.

Covariables	Neoplasias		
	OR	IC (95%)	<i>p</i> valor
Edad	1,026	0,997-1,06	0,079
Sexo (hombre)	1,063	0,46-2,46	0,887
Meses en HD	1,000	0,99-1,01	0,994
Enfermedad glomerular	1,129	0,42-3,02	0,810
Tabaquismo	1,091	0,48-2,47	0,835

Variable dependiente: Neoplasias; OR: Odds ratio; IC: intervalo de confianza; *p*: significación estadística.
HD: hemodiálisis.

4.2.2.2 Análisis de regresión logística univariante del riesgo de neoplasias según los valores séricos de sTWEAK y otros marcadores de inflamación.

Es destacable que los pacientes con concentraciones séricas de sTWEAK inferiores al percentil 25 (409 pg/mL), presenten un mayor riesgo de desarrollar neoplasias (OR=2,442; *p*=0,043); por otra parte, los pacientes con concentraciones séricas elevadas de IL-6 presentan un riesgo asociado de malignidad, aunque sin llegar a ser estadísticamente significativo (OR=1,024; *p*=0,056) (ver Tabla 14).

Tabla 14. Análisis de regresión logística univariante del riesgo de neoplasias según el sTWEAK y otros marcadores de inflamación.

Covariables	Neoplasias		
	OR	IC (95%)	<i>p</i> valor
sTWEAK P25 (≤409) pg/mL)	2,442	1,03-5,79	0,043
IL-6 (pg/mL)	1,024	0,999-1,05	0,056
TNF-α (pg/mL)	0,990	0,96-1,03	0,588
PCR (mg/L)	1,001	0,99-1,02	0,877

Variable dependiente: Neoplasias; OR: Odds ratio; IC: intervalo de confianza; *p*: significación estadística.
sTWEAK: soluble Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis; P25= percentil 25.

4.2.3 ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES DE RIESGO DE NEOPLASIAS

Para el análisis de regresión logística multivariante teniendo como variable dependiente las neoplasias, se incluyeron como covariables aquellas que resultaron estadísticamente significativas en el análisis de regresión logística univariante, además del sexo, meses en diálisis, enfermedad glomerular, antecedentes de tabaquismo, PCR, TNF- α y la IL-6.

Al realizar el análisis estadístico, se evidencia que únicamente las concentraciones séricas de sTWEAK inferiores al P25 (≤ 409 pg/mL) (OR= 3,012; $p=0,034$) representan un factor de riesgo independiente del desarrollo neoplasias (ver Tabla 15).

Tabla 15. Análisis de regresión logística multivariante de los factores de riesgo de neoplasias.

Covariables	Neoplasias		
	OR	IC (95%)	<i>p valor</i>
sTWEAK P25 (409 pg/mL)	3,012	1,09-8,36	0,034

Variable dependiente: Neoplasias; OR: Odds ratio; IC: intervalo de confianza; *p*: significación estadística.
sTWEAK: soluble Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis; P25= percentil 25.

4.3. EVENTOS CARDIOVASCULARES EN LOS PACIENTES EN HEMODIÁLISIS

4.3.1 Análisis descriptivo de los pacientes en hemodiálisis en cuanto a los eventos cardiovasculares

Del total de 126 pacientes en HD, 60 presentaron al menos un ECV durante el estudio lo cual representa el 47,6% de la población. Un mismo paciente podía presentar más de un caso de ECV para un total de 114 casos (cardíaco, vascular periférico o cerebrovascular), distribuidos de la siguiente manera: 72 casos ya diagnosticados al

momento del inicio del estudio, y 42 diagnosticados a lo largo de los 7 años de seguimiento. Los datos se detallan en la tabla 16.

Tabla 16. Características de los eventos cardiovasculares en los pacientes en HD

n=126	Resultados
Pacientes con ECV (n) (%)	60 (47,6%)
Antecedentes de ECV (casos) (n)	72
- ECV cardíaco (n)	26
-ECV vascular periférico (n)	25
-ECV cerebrovascular (n)	21
Casos de ECV de Novo (n)	42
- ECV cardíaco (n)	16
-ECV vascular periférico (n)	9
-ECV cerebrovascular (n)	17

n=número de pacientes o casos; %: porcentaje; ECV: eventos cardiovasculares.

4.3.1.1 Características demográficas basales de los pacientes en HD en cuanto a los ECV

No se objetivan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad, sexo, meses en diálisis ni el tipo de acceso vascular entre los pacientes con y sin ECV (ver Tabla 17).

Tabla 17. Características demográficas basales de los pacientes en HD en cuanto a los ECV

n=126	ECV sí (n=60)	ECV no (n=66)	p valor
Edad (años)*	69,48±13,39	64,98±16,82	0,101**
Sexo (hombres) (%)	73,3%	60,6%	0,185***
Meses en diálisis*	35,09±49,39	37,77±33,44	0,727**
FAVI (%)	68,3%	77,3%	0,259***

n: número de pacientes; *media±DE: desviación estándar; p=significación estadística; %: porcentaje; ** T-student; *** Test X2. Tabaquismo: incluye a aquellos pacientes fumadores y exfumadores; FAVI: fistula arterio-venosa.

4.3.1.2 Causas de la enfermedad renal crónica en los pacientes en HD según los ECV

En cuanto a la enfermedad renal de base de los pacientes con ECV, destaca un predominio de nefropatía diabética (31,7%) y de nefropatía hipertensiva (18,3%), datos que son acordes a la predisposición de este grupo de pacientes a presentar algún episodio cardiovascular. Los datos se expresan en la tabla 18.

Tabla 18. Causas de la enfermedad renal crónica en los pacientes en HD según los ECV

Etiología ERC en los pacientes con ECV (n= 60)	Resultados (%)
Diabética	31,7%
Glomerular	15%
Hipertensiva	18,3%
Intersticial	3,3%
No filiada	11,7%
Obstructiva	3,3%
Otras	3,3%
Poliquistosis	5%
Sistémica	6,7%
Vascular	1,7%

n: número de pacientes; %: los resultados se expresan en porcentaje; ERC: enfermedad renal crónica.

4.3.1.3 Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular de los pacientes en HD en cuanto a los EVC

La relación existente entre los factores de riesgo cardiovascular y los ECV se hace evidente al observar un claro predominio de antecedentes de DLP (56,7% ; $p < 0,001$),

DM (51,7%; $p < 0,001$) e HTA (93,3%; $p = 0,002$) en los pacientes con ECV. Los resultados se exponen en la tabla 19.

Tabla 19. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en los pacientes en HD

n=126	ECV sí (n=60)	ECV no (n=66)	p valor
IMC (kg/m²)*	24,48±4,49	23,99±4,42	0,596**
Ant. DLP si (%)	56,7%	24,2%	<0,001***
Ant. DM si (%)	51,7%	18,2%	<0,001***
Tabaquismo sí (%)	58,2%	43,1%	0,142***
Ant. HTA si (%)	93,3%	72,7%	0,002***

n: número de pacientes; %: resultados en porcentaje; *Media±DE: desviación estándar; ** T-student; *** Test X2.

IMC: índice de masa corporal; Ant. DLP: antecedentes de dislipemia; Ant. DM: antecedentes de diabetes mellitus; Ant. HTA: antecedentes de hipertensión arterial; Tabaquismo: incluye a aquellos pacientes fumadores y exfumadores.

4.3.1.4 Relación de los ECV con el sTWEAK y otros marcadores de inflamación en los pacientes en HD

No se aprecian diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones séricas del sTWEAK y tampoco del resto de marcadores inflamatorios entre los pacientes con y sin EVC (ver Tabla 20).

Tabla 20. Marcadores de inflamación y ECV en los pacientes en HD

Marcadores inflamación	ECV sí (n=60)	ECV no (n=66)	p valor
PCR (mg/mL)*	6,97 (3,53-17,39)	7,92 (3,15-22,53)	0,858 [^]
TNF-α (pg/mL)*	18,35 (16,00-21,68)	18,25 (16,05-23,30)	0,858 [^]
IL-6 (pg/mL)*	7,27(4,42-12,00)	8,01(4,00-18,68)	0,527 [^]
sTWEAK (pg/mL)*	545 (409,00-725,00)	549 (401,75-705,00)	0,933 [^]

n: número de pacientes; p=significación estadística; * mediana (percentil 25-percentil 75); [^]Test de U Mann Whitney. ECV: eventos cardiovasculares; PCR: proteína C reactiva; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; IL6: receptor soluble de interleucina 6; sTWEAK: soluble Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis.

4.3.2 ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA UNIVARIANTE DEL RIESGO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES

4.3.2.1 Análisis de regresión logística univariante del riesgo de ECV según las características generales de la población estudiada

Al analizar las características generales de los pacientes, se evidencia que el riesgo de ECV aumenta con la edad (OR= 1,033; $p=0,041$), sin que exista ninguna relación de riesgo en cuanto al sexo, tipo de acceso vascular ni centro de origen donde se realiza la HD (hospitalaria o ambulatoria) (ver Tabla 21).

Tabla 21. Análisis de regresión logística univariante del riesgo de ECV según las características generales de la población estudiada.

Covariables	ECV		
	OR	IC (95%)	<i>p</i> valor
HD Hospitalaria	1,095	0,42-2,87	0,853
Edad	1,033	1,00-1,07	0,041
Sexo (hombre)	1,787	0,84-3,81	0,132
FAVI	0,581	0,24-1,39	0,222

Variable dependiente: evento cardiovascular (EVC); OR: Odds ratio; IC: intervalo de confianza; *p*: significación estadística.

HD: hemodiálisis; FAVI: fístula arterio-venosa.

4.3.2.2 Análisis de regresión logística univariante del riesgo de ECV según los antecedentes de factores de riesgo cardiovascular

En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular, se evidencia que los pacientes con antecedentes de DM (OR= 4,810; $p=0,000$), HTA (OR= 5,250; $p=0,005$) y DLP (OR= 4,087; $p= 0,000$) presentan un mayor riesgo de presentar algún evento cardiovascular. Los datos se expresan en la tabla 22.

Tabla 22. Análisis de regresión logística univariante del riesgo de ECV según los antecedentes de factores de riesgo cardiovascular.

Covariables	ECV		
	OR	IC (95%)	<i>p</i> valor
IMC (kg/m²)	0,974	0,87-1,09	0,653
Tabaquismo	1,426	0,96-2,12	0,080
Dislipemia	4,087	1,91-8,74	0,000
DM	4,810	2,15-10,76	0,000
HTA	5,250	1,66-16,58	0,005

Variable dependiente: evento cardiovascular (ECV); OR: Odds ratio; IC: intervalo de confianza; *p*: significación estadística. IMC: índice de masa corporal; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial.

4.3.2.3 Análisis de regresión logística univariante del riesgo de ECV según parámetros de estado nutricional

No existe relación en cuanto a las concentraciones séricas de la albúmina, creatinina y urea, y el riesgo de presentar eventos cardiovasculares (ver Tabla 23).

Tabla 23. Análisis de regresión logística univariante del riesgo de ECV según parámetros de estado nutricional.

Covariables	ECV		
	OR	IC (95%)	<i>p</i> valor
Albúmina (mg/dL)	0,952	0,84-1,08	0,433
Creatinina (μmol/L)	1,000	0,999-1,00	0,464
Urea (mmol/L)	1,023	0,97-1,08	0,407

Variable dependiente: evento cardiovascular (ECV); OR: Odds ratio; IC: intervalo de confianza; *p*: significación estadística.

4.3.2.4 Análisis de regresión logística univariante del riesgo de ECV según marcadores de aterogenicidad

Al realizar el análisis univariante de los marcadores de aterogenicidad, se observa que no existe diferencias en cuanto al riesgo de presentar un ECV y las concentraciones séricas basales del colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, homocisteína y el cálculo del índice aterogénico. Los resultados se describen en la tabla 24.

Tabla 24. Análisis de regresión logística univariante del riesgo de ECV según marcadores de aterogenicidad

Covariables	ECV		
	OR	IC (95%)	p valor
Colesterol total (mmol/L)	1,057	0,71-1,57	0,786
HDL (mmol/L)	0,457	0,16-1,29	0,140
LDL (mmol/L)	1,249	0,83-1,89	0,293
Triglicéridos (mmol/L)	1,432	0,92-2,23	0,113
IA	1,215	0,91-1,62	0,185
Homocisteína (μmol/L)	1,010	0,97-1,06	0,656

Variable dependiente: evento cardiovascular (ECV); OR: Odds ratio; IC: intervalo de confianza; p: significación estadística. HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; IA: índice aterogénico.

4.3.2.5 Análisis de regresión logística univariante del riesgo de ECV según el metabolismo calcio-fósforo

No existe relación entre los parámetros de metabolismo calcio-fósforo y el riesgo de presentar un evento cardiovascular, aunque sí una tendencia del producto calcio-fósforo. Los datos se muestran en la tabla 25.

Tabla 25. Análisis de regresión logística univariante del riesgo de ECV según el metabolismo calcio-fósforo

Covariables	ECV		
	OR	IC (95%)	p valor
Calcio (mmol/L)	0,260	0,03-2,17	0,213
Calcio CA (mmol/L)	1,060	0,91-1,24	0,456
Fósforo (mmol/L)	0,585	0,28-1,20	0,145
CaxP	0,732	0,53-1,02	0,062
PTH (pg/mL)	1,001	0,999-1,00	0,471

Variable dependiente: evento cardiovascular (ECV); OR: Odds ratio; IC: intervalo de confianza; p: significación estadística. Calcio CA: calcio corregido por albúmina; CaxP: producto calcio fósforo; PTH: hormona paratiroidea.

4.3.2.6 Análisis de regresión logística univariante del riesgo de ECV según el sTWEAK y otros marcadores de inflamación

Al analizar las concentraciones séricas del sTWEAK, no se objetivan diferencias en cuanto al riesgo de presentar un EVC; tampoco al analizar la influencia de los otros marcadores inflamatorios como el TNF- α , IL-6 ni PCR (ver Tabla 26).

Tabla 26. Análisis de regresión logística univariante del riesgo de ECV según el sTWEAK y otros marcadores de inflamación

Covariables	ECV		
	OR	IC (95%)	p valor
PCR (mg/L)	0,989	0,97-1,00	0,156
TNF- α (pg/mL)	0,969	0,93-1,01	0,176
IL-6 (pg/mL)	0,998	0,98-1,01	0,731
sTWEAK (pg/mL)	1,000	0,998-1,00	0,522

Variable dependiente: evento cardiovascular (ECV); OR: Odds ratio; IC: intervalo de confianza; p: significación estadística. PCR: proteína C reactiva; TNF alfa: factor de necrosis tumoral alfa; IL6: receptor soluble de interleucina 6; sTWEAK: soluble Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis.

4.3.3 ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIANTE DEL RIESGO DE ECV

Para el análisis de regresión logística multivariante teniendo como variable dependiente evento cardiovascular, se incluyeron como covariables aquellas que resultaron estadísticamente significativas en el análisis de regresión logística univariante, además del sexo, HD hospitalaria, tipo de acceso vascular (FAVI), tabaquismo, IMC, PCR, TNF- α , sTWEAK y producto calcio-fósforo.

Al realizar el análisis estadístico, se observa que principalmente los factores de riesgo clásicos como lo son la DM y la HTA, pero también aunque en menor medida el tabaquismo y la PCR son factores de riesgo independiente de desarrollar ECV (ver Tabla 27).

Tabla 27. Análisis de regresión logística multivariante del riesgo de ECV

Covariables	ECV		
	OR	IC (95%)	p valor
Tabaquismo	2,501	0,89-7,01	0,081
DM	6,246	1,92-20,29	0,002
HTA	4,774	1,02-22,29	0,047
PCR (mg/L)	0,961	0,92-1,01	0,088

Variable dependiente: evento cardiovascular (ECV); OR: Odds ratio; IC: intervalo de confianza; p: significación estadística. DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; PCR: proteína C reactiva.

4.4 MORTALIDAD EN LOS PACIENTES EN HEMODIÁLISIS

4.4.1 Análisis descriptivo de los pacientes en hemodiálisis en cuanto a la situación vital tras 7 años de seguimiento

Una vez finalizado el período de seguimiento de los 126 pacientes en HD que habían comenzado el estudio, se objetiva una mortalidad del 64% del total de la población y un 36% de supervivientes; de los cuales el 17% corresponde a pacientes que fueron trasplantados durante el estudio y un 19% que continuaban en HD (ver Tabla 28).

Tabla 28. Situación vital 2015

n=126	Resultados %
Vivos en Hemodiálisis (n)(%)	23 (19%)
Fallecidos (n)(%)	82 (64%)
Vivos Trasplantados (n)(%)	21 (17%)

n=número de pacientes; %: los resultados se expresan en porcentaje.

4.4.2 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS PACIENTES EN HEMODIÁLISIS FALLECIDOS TRAS 7 AÑOS DE SEGUIMIENTO

4.4.2.1 Causas de mortalidad en los pacientes en HD

En cuanto a las causas de mortalidad de los 82 pacientes en HD fallecidos, el 18% correspondía a causas infecciosas, seguido de algún evento cardiovascular en el 16% de los casos. Los datos se exponen en la tabla 29.

Tabla 29. Causas de mortalidad en HD

n=82	Resultados %
Caquexia/retirada HD	7%
Cáncer	5%
ECV	16%
Infecciosa	18%
Otras causas	13%
Causa desconocida	6%
Vivos	35%

n=número de pacientes; %: los resultados se expresan en porcentaje.
ECV: evento cardiovascular; HD: hemodiálisis.

4.4.2.2 Características demográficas basales de los pacientes en HD en cuanto a la mortalidad.

Para el análisis descriptivo de las características demográficas basales, hemos realizado una comparativa de las características basales de los 126 pacientes en HD que tras 7 años de seguimiento continuaban vivos o habían sido éxitus.

Tal y como cabría esperarse, se aprecia que los pacientes que posteriormente fueron éxitus eran de mayor edad que los pacientes que continuaban vivos al final del estudio ($p < 0,001$). No se evidencian diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo, al hábito tabáquico, tipo de acceso vascular ni a los meses en hemodiálisis (ver Tabla 30).

Tabla 30. Características demográficas basales de los pacientes en HD en cuanto a la mortalidad

n=126	Éxitus (n=82)	Vivos (n=44)	p valor
Edad (años)*	73,25±11,35	55,72±15,53	<0,001**
Sexo (hombres)	65,9%	68,2%	0,792***
Meses en diálisis*	32,78±28,03	34,42±29,06	0,678**
FAVI (%)	65%	72%	0,348***

n: número de pacientes; *Media±DE: desviación estándar; %: porcentaje; ** T-student; *** Test X2.

Tabaquismo: incluye a aquellos pacientes fumadores y exfumadores; p=significación estadística. FAVI: fístula arterio-venosa.

4.4.2.3 Causas de la enfermedad renal crónica en los pacientes en HD según la mortalidad

Al estudiar las causas de la enfermedad renal de base de los 82 pacientes que habían fallecido al final del estudio, destaca que las 3 principales causas de ERC eran la nefropatía diabética (20,7%), la enfermedad glomerular (19,5%) y la nefropatía hipertensiva (19,5%). Los datos se expresan en la tabla 31.

Tabla 31. Causas de la enfermedad renal crónica en los pacientes en HD según la mortalidad

Etiología ERC en los pacientes fallecidos (n= 82)	Resultados (%)
Diabética	20,7%
Glomerular	19,5%
Hipertensiva	19,5%
Intersticial	3,7%
No filiada	15,9%
Obstructiva	2,4%
Otras	6,1%
Poliquistosis	4,9%
Sistémica	4,9%
Vascular	2,4%

n: número de pacientes; %: los resultados se expresan en porcentaje.
ERC: enfermedad renal crónica.

4.4.2.4 Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y ECV totales en los pacientes en HD y su relación con la mortalidad

De los pacientes que fallecieron durante el estudio, un 47,6% presentaban antecedentes de DLP y un 40,2% de DM. Además, un 57,3% de los pacientes que fallecieron, había presentado al menos un episodio de ECV antes o durante los 7 años de seguimiento (ver Tabla 32).

Tabla 32. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y EVC totales en los pacientes en HD y su relación con la mortalidad

n=126	Éxitus (n=82)	Vivos (n=44)	p valor
IMC (kg/m²)*	23,8±4,0	24,8±5,0	0,336**

Ant. DLP (%)	47,6%	25%	0,014***
Ant. DM (%)	40,2%	22,7%	0,048***
Tabaquismo (%)	50%	50%	1,000***
Ant. HTA (%)	86,6%	75%	0,102***
ECV totales (n) (%)	57,3%	29,5%	0,003***

n: número de pacientes; %: resultados en porcentaje; *Media±DE: desviación estándar; ** T-student; *** Test X2.
 IMC: índice de masa corporal; Ant. DLP: antecedentes de dislipemia; Ant. DM: antecedentes de diabetes mellitus; Ant. HTA: antecedentes de hipertensión arterial; Tabaquismo: incluye a aquellos pacientes fumadores y exfumadores; ECV: eventos cardiovasculares.

4.4.2.5 Relación del sTWEAK y otros marcadores de inflamación con la mortalidad en los pacientes en HD

No existen diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones séricas basales del sTWEAK y el resto de marcadores de la inflamación, entre los pacientes fallecidos y los que continuaban vivos al final del estudio, no obstante se observa una tendencia en las concentraciones séricas de PCR. Los datos se muestran en la tabla 33.

Tabla 33. Marcadores de inflamación y mortalidad

Marcadores inflamación	Éxitus (n=82)	Vivos (n=44)	p valor
PCR (mg/mL)*	8,3(3,7-21,2)	5,1(2,3-14,6)	0,057 [^]
TNF-α (pg/mL)*	18,3 (16,2-23,3)	18,2(15,7-20,5)	0,612 [^]
IL-6 (pg/mL)*	7,9 (4,9-14,6)	6,3(3,9-11,2)	0,241 [^]
sTWEAK (pg/mL)*	587,9±320,7	622,5±276	0,548 ^{**}

n: número de pacientes; p=significación estadística; *los resultados se expresan en mediana (percentil 25-percentil 75); ** T-student; [^]Test de U Mann Whitney. PCR: proteína C reactiva; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa; IL6: receptor soluble de interleucina 6; sTWEAK: soluble Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis.

4.4.3 ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LOS FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD

4.4.3.1 Análisis univariante mediante la regresión de Cox, del riesgo de mortalidad según las características generales de la población estudiada

En la tabla 34 se aprecia que del total de pacientes en hemodiálisis, los pacientes de mayor edad tienen una menor supervivencia ($p < 0,001$), sin haber diferencias significativas en cuanto a los hombres y las mujeres ($p = 0,925$). Cuando estudiamos por separado los pacientes en régimen de hemodiálisis hospitalaria y los pacientes en hemodiálisis ambulatoria, los pacientes que realizan el tratamiento sustitutivo renal en el hospital, tienen un mayor riesgo de mortalidad ($p = 0,043$). Por otra parte, presentan un mejor pronóstico los pacientes cuyo acceso vascular para hemodiálisis es una FAVI autóloga ($p < 0,001$). Los datos se exponen en la tabla 34.

Tabla 34. Análisis univariante mediante la regresión de Cox, del riesgo de mortalidad según las características generales de la población estudiada

Covariables	Mortalidad		
	RR	IC (95%)	p valor
HD Hospitalaria	1,66	1,02-2,73	0.043
FAVI	0,397	0,25-0,63	<0,001
Edad (2008)	1,06	1,06	<0,001
Sexo (mujer)	0,98	0,61-1,56	0,925

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; p: significación estadística.
HD: hemodiálisis; FAVI: fístula arterio-venosa.

4.4.3.2 Análisis univariante mediante la regresión de Cox del riesgo de mortalidad según la enfermedad renal de base

Al estudiar el riesgo de mortalidad de las diferentes enfermedades renales del total de 126 pacientes en hemodiálisis, se observa que los pacientes cuya causa de insuficiencia renal es la poliquistosis, son los que presentan una mayor supervivencia

($p=0,045$; RR=0,31) respecto a los pacientes con cualquier otro tipo de enfermedad renal de base (ver Tabla 35).

Tabla 35. Análisis univariante mediante la regresión de Cox del riesgo de mortalidad según la enfermedad renal de base.

Covariables	Mortalidad		
	RR	IC (95%)	<i>p</i> valor
DM	1		
Glomerular	0,87	0,43-1,74	0,691
Hipertensiva	1,42	0,69-2,93	0,342
Intersticial	0,46	0,13-1,60	0,225
No filiada	0,66	0,31-1,40	0,276
Obstructiva	1,69	0,38-7,61	0,496
Otras	0,79	0,29-2,14	0,635
PQ	0,31	0,10-0,98	0,045
Sistémica	1,27	0,40-3,98	0,686
Vascular	1,21	0,28-5,35	0,805

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; *p*: significación estadística.
DM: diabetes mellitus; PQ: poliquistosis.

4.4.3.3 Análisis univariante mediante la regresión de Cox del riesgo de mortalidad según los antecedentes de factores de riesgo cardiovascular

En la tabla 36 se aprecia una menor supervivencia de los pacientes con antecedentes de dislipemia ($p=0,013$). Por otra parte, ni el índice de masa corporal ($p=0,326$), ni los antecedentes de tabaquismo ($p=0,973$) o hipertensión arterial ($p=0,239$), representan un mayor riesgo de mortalidad. Por el contrario, los pacientes diabéticos presentan un peor pronóstico, aunque sin llegar a ser estadísticamente significativo ($p=0,077$; RR: 1,52).

Tabla 36. Análisis univariante mediante la regresión de Cox del riesgo de mortalidad según los antecedentes de factores de riesgo cardiovascular

Covariables	Mortalidad		
	RR	IC (95%)	p valor
IMC (kg/m²)	0,97	0,91-1,03	0,326
Tabaquismo	1,01	0,64-1,6	0,973
Dislipemia	1,76	1,13-2,74	0,013
DM	1,52	0,96-2,4	0,077
HTA	1,47	0,77-2,79	0,239

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; p: significación estadística.
 IMC: índice de masa corporal; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial.

4.4.3.4 Análisis univariante mediante la regresión de Cox del riesgo de mortalidad según la enfermedad cardiovascular

Del total de 126 pacientes en hemodiálisis, aquellos con enfermedad cardiovascular presentaban una supervivencia más baja ($p=0,0025$), incluyendo aquellos que ya habían sido diagnosticados de ECV al principio del estudio ($p=0,001$), como los que la desarrollaron durante el mismo, en éste último caso sin significación estadística ($p=0,076$) (ver Tabla 37).

Tabla 37. Análisis univariante mediante la regresión de Cox del riesgo de mortalidad según la enfermedad cardiovascular

Covariables	Mortalidad		
	RR	IC (95%)	p valor
ECV Antecedentes	2,36	1,5-3,73	<0,001
ECV de novo	1,53	0,956-2,46	0,076
ECV global	2,05	1,29-3,25	0,0025

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; p: significación estadística.
 ECV: enfermedad cardiovascular.

4.4.3.5 Análisis univariante mediante la regresión de Cox del riesgo de mortalidad según la presencia de neoplasias

En la tabla 38 se aprecia como del total de pacientes estudiados, aquellos con antecedentes de neoplasias, tenían peor supervivencia ($p=0,020$).

Tabla 38. Análisis univariante mediante la regresión de Cox del riesgo de mortalidad según la presencia de neoplasias

Covariables	Mortalidad		
	RR	IC (95%)	p valor
Antecedentes de neoplasias	1,78	1,09-2,88	0,020
Neoplasias de novo	0,677	0,21-2,15	0,509
Neoplasias totales (antecedentes+ de novo)	1,52	0,94-2,44	0,087

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; p: significación estadística.
NEO: neoplasias.

4.4.3.6 Análisis univariante mediante la regresión de Cox del riesgo de mortalidad según parámetros de estado nutricional

Los pacientes con niveles séricos más elevados de albúmina, urea y creatinina, presentan mejor supervivencia ($p= 0,029$; $p=0,002$; $p<0,001$; respectivamente), tal y como se refleja en la tabla 39.

Tabla 39. Análisis univariante mediante la regresión de Cox del riesgo de mortalidad según parámetros de estado nutricional

Covariables	Mortalidad		
	RR	IC (95%)	p valor
Albúmina (mg/dL)	0,916	0,85-0,99	0,029
Creatinina ($\mu\text{mol/L}$)	0,999	0,998-0,999	<0,001
Urea (mmol/L)	0,95	0,91-0,98	0,002

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; p: significación estadística.

4.4.3.7 Análisis univariante mediante la regresión de Cox del riesgo de mortalidad según marcadores de aterogenicidad

No se aprecian diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia de los pacientes y a los valores séricos del colesterol total ($p=0,748$), HDL ($p=0,295$), LDL ($p=0,607$), triglicéridos ($p=0,839$) ni otros marcadores de aterogenicidad (ver Tabla 40).

Tabla 40. Análisis univariante mediante la regresión de Cox del riesgo de mortalidad según marcadores de aterogenicidad

Covariables	Mortalidad		
	RR	IC (95%)	<i>p</i> valor
Colesterol total (mmol/L)	1,04	0,81-1,33	0,748
HDL (mmol/L)	1,38	0,76-2,52	0,295
LDL (mmol/L)	1,07	0,83-1,37	0,607
Triglicéridos (mmol/L)	1,03	0,81-1,3	0,839
IA	0,97	0,82-1,15	0,725
Homocisteína ($\mu\text{mol/L}$)	0,97	0,93-1	0,061

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; *p*: significación estadística.

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; IA: índice aterogénico.

4.4.3.8 Análisis univariante mediante la regresión de Cox del riesgo de mortalidad según el metabolismo calcio-fósforo

En la tabla 41 se aprecia como la hipercalcemia está relacionada con una mayor mortalidad ($p=0,024$), mientras que la hiperfosfatemia ($p=0,013$), un producto calcio-fósforo elevado ($p=0,008$) y cifras elevadas de PTH ($p=0,044$), están relacionadas con una mayor supervivencia.

Tabla 41. Análisis univariante mediante la regresión de Cox del riesgo de mortalidad según el metabolismo calcio-fósforo

Covariables	Mortalidad		
	RR	IC (95%)	p valor
Calcio (mmol/L)	0,85	0,26-2,77	0,792
Calcio CA (mmol/L)	1,12	1,02-1,24	0,024
Fósforo (mmol/L)	0,58	0,38-0,89	0,013
CaxP	0,78	0,65-0,94	0,008
PTH (pg/mL)	0,999	0,997-1	0,044

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; p: significación estadística.

Calcio CA: calcio corregido por albúmina; CaxP: producto calcio fósforo; PTH: hormona paratiroidea.

4.4.3.9 Análisis univariante mediante la regresión de Cox del riesgo de mortalidad según el sTWEAK y otros marcadores de inflamación

Los pacientes con concentraciones séricas de sTWEAK (percentil 25) más elevadas, presentan mayor supervivencia ($p=0,044$). Por otra parte, la PCR elevada predispone a un incremento de la mortalidad, aunque sin ser estadísticamente significativo ($p=0,087$). No se observan diferencias en el riesgo de mortalidad según los niveles séricos de TNF- α ($p=0,474$) ni IL-6 ($p=0,984$) (ver Tabla 42).

Tabla 42. Análisis univariante mediante la regresión de Cox del riesgo de mortalidad según sTWEAK y otros marcadores de inflamación.

Covariables	Mortalidad		
	RR	IC (95%)	p valor
PCR (mg/L)	1,01	0,99-1,01	0,087
TNF- α (pg/mL)	0,99	0,98-1,01	0,474
IL-6 (pg/mL)	1	0,99-1,01	0,984
sTWEAK P25 (≥ 409 pg/mL)	0,596	0,36-0,986	0,044

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; p: significación estadística.

PCR: proteína C reactiva; TNF alfa: factor de necrosis tumoral alfa; IL6: receptor soluble de interleucina 6; sTWEAK: soluble Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis; P25= percentil 25.

4.4.4 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD

En el análisis multivariante mediante la regresión de COX, teniendo como variable dependiente la mortalidad, se incluyeron como variables independientes para el ajuste, aquellas que resultaron significativas en el análisis univariante (sTWEAK P 25, edad, HD hospital, DLP, creatinina), además de las variables: sexo femenino, antecedente de DM, PCR, producto calcio fósforo y trasplante renal (durante el período de seguimiento), por su importancia para el estudio. En los resultados obtenidos se observa que el sexo masculino, la edad, los antecedentes de ECV, el trasplante renal, las concentraciones séricas bajas de creatinina y sTWEAK, son factores independientes de mortalidad. Los datos se expresan en la tabla 43.

Tabla 43. Análisis multivariante mediante la regresión de Cox del riesgo de mortalidad

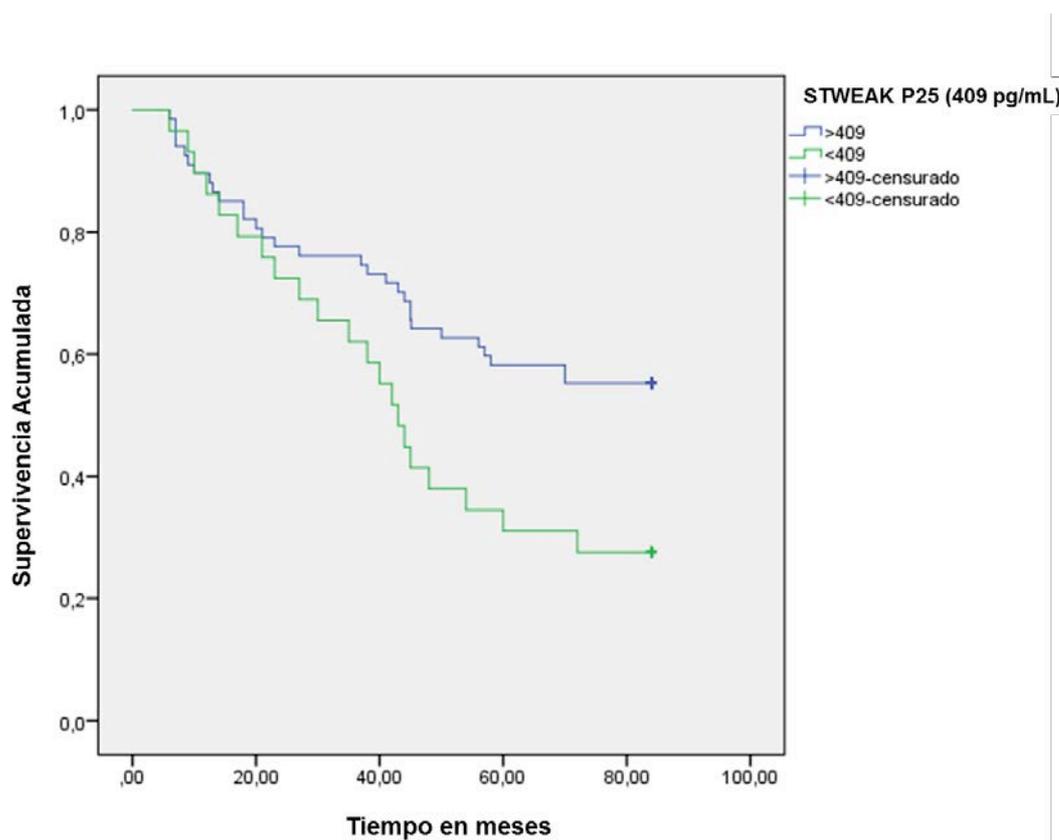
Covariables	Mortalidad		
	RR	IC (95%)	p valor
sTWEAK P25 (≥ 409 pg/mL)	0,52	0,29-0,93	0,026
Trasplantados	0,13	0,017-0,93	0,042
Sexo (mujer)	0,52	0,30-0,90	0,020
ECV Antecedentes	1,71	0,999-2,94	0,050
Creatinina ($\mu\text{mol/L}$)	0,997	0,996-0,999	<0,001
CaxP	1,07	0,85-1,33	0,568
PCR (mg/L)	0,94	0,75-1,18	0,582

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; p: significación estadística. sTWEAK: soluble Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis; P25= percentil 25; HD: hemodiálisis; Anteced.: antecedentes; DLP: dislipemia; DM: diabetes mellitus; ECV: eventos cardiovasculares; Neo: neoplasias; CaxP: producto calcio fósforo; PCR: proteína C reactiva.

4.4.5 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Tras los 7 años de seguimiento de los 126 pacientes en HD, al realizar un análisis de supervivencia de Kaplan Meyer, se objetiva que aquellos con valores séricos de sTWEAK inferiores al percentil 25 (sTWEAK<409 pg/mL) al inicio del estudio, presentan una peor supervivencia (LogRank Mantel-Cox = 0,014) (ver Figura 7)

Figura 7. Análisis de supervivencia Kaplan Meyer según los valores séricos basales de sTWEAK



4.4.6 TASAS DE MORTALIDAD SEGÚN VALORES DE sTWEAK

Las tasas de mortalidad fueron ajustadas por 1000 habitantes. Se tuvieron en cuenta a todos los pacientes en hemodiálisis y a los pacientes trasplantados, un mes antes del trasplante renal.

4.4.6.1 Tasas de mortalidad según cuartiles del sTWEAK

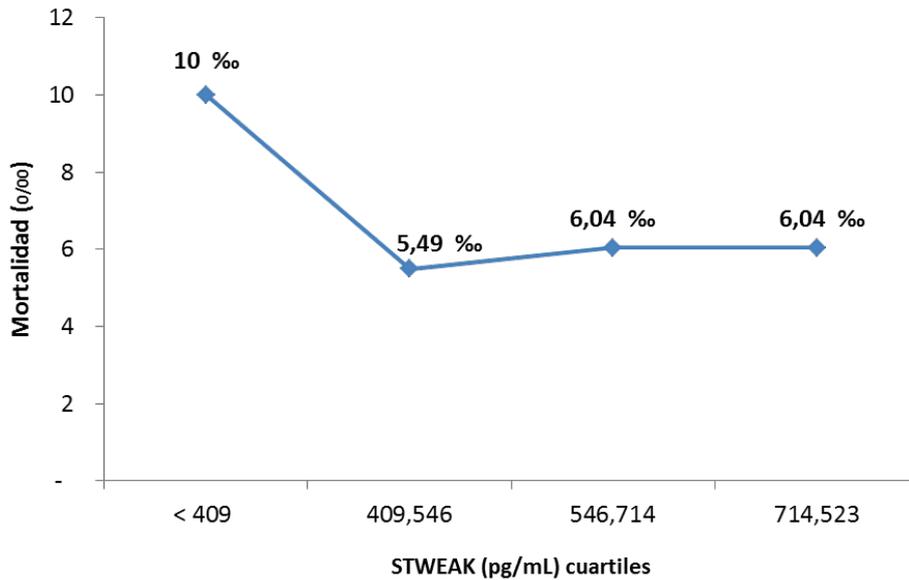
Al calcular la mortalidad de la población estudiada, destaca una mayor mortalidad a concentraciones séricas más bajas de sTWEAK ($P_{25} \leq 409 \text{ pg/mL}$), la cual disminuye a medida que las cifras de sTWEAK aumentan, estabilizándose con valores de sTWEAK que oscilan entre 546,71 y 714,52 pg/mL, aunque sin significación estadística. Los datos se representan en la tabla 44 y en la figura 8.

Tabla 44. Tasas de mortalidad según cuartiles del sTWEAK

sTWEAK cuartiles	Mortalidad (‰)	<i>p</i>
< 409 (pg/mL)	10	Referencia
409,54 (pg/mL)	5,49	0,096
546,71 (pg/mL)	6,04	0,072
714,52 (pg/mL)	6,04	0,145

p: significación estadística; mortalidad ‰: mortalidad por cada 1000 personas; sTWEAK: soluble Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis.

Figura 8. Tasas de mortalidad según cuartiles del sTWEAK



4.4.6.2 Tasas de mortalidad según percentil 25 del sTWEAK

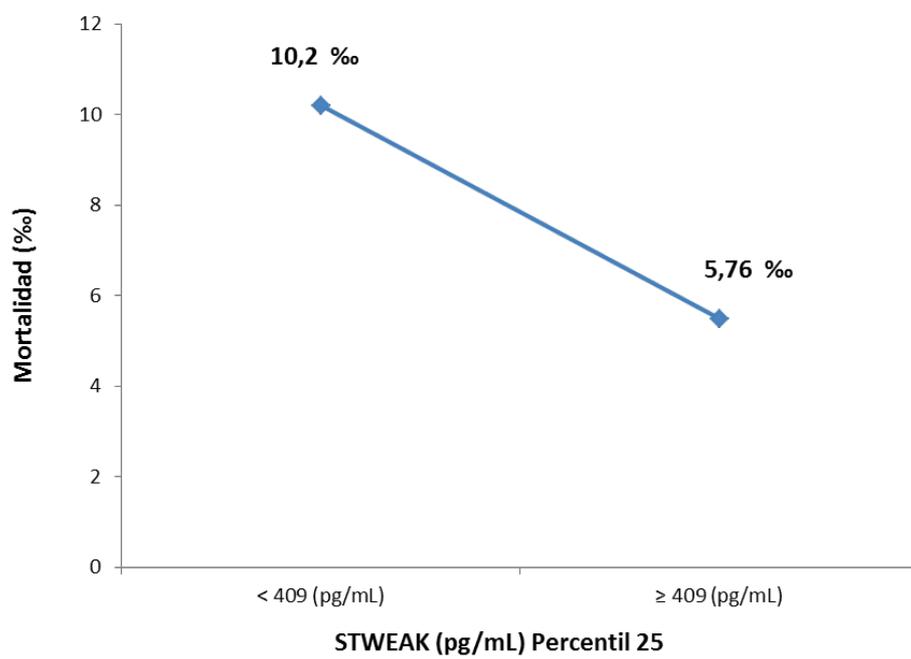
Al evaluar la mortalidad en aquellos pacientes con concentraciones séricas de sTWEAK inferiores a 409 pg/mL y comparar con los pacientes con concentraciones de sTWEAK en suero iguales o superiores a 409 pg/mL, se objetiva una menor mortalidad en los pacientes con valores de sTWEAK elevados ($p=0,032$) (ver Tabla 45 y Figura 9).

Tabla 45. Tasas de mortalidad según percentil 25 del sTWEAK

sTWEAK P 25	Mortalidad (‰)	<i>p</i>
< 409 (pg/mL)	10,2	Referencia
≥ 409 (pg/mL)	5,49	0,032

p: significación estadística; mortalidad ‰: mortalidad por cada 1000 personas; P 25: percentil 25; sTWEAK: soluble Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis.

Figura 9. Tasas de mortalidad según percentiles del sTWEAK



5. DISCUSIÓN

Hasta nuestro conocimiento, es el primer estudio que relaciona el sTWEAK con la mortalidad en pacientes en hemodiálisis con un seguimiento a tan largo plazo, siendo llamativo que los pacientes que fallecieron durante el período de seguimiento de 7 años, presentaban concentraciones séricas de sTWEAK más bajas que el resto de pacientes que continuaban con vida al finalizar el estudio. Además, este es el primer estudio en determinar la existencia de una relación entre los niveles de sTWEAK sérico y las neoplasias en los pacientes en hemodiálisis. En este sentido, el presente estudio muestra que los pacientes en hemodiálisis con neoplasias presentan concentraciones séricas de sTWEAK inferiores respecto a los pacientes sin neoplasias y se evidencia claramente como un marcador independiente de malignidad. En este contexto, las concentraciones de sTWEAK sérico parecen ser determinantes de malignidad y supervivencia de los pacientes en hemodiálisis.

A continuación se discuten más detalladamente los hallazgos del estudio.

Generalidades de la población estudiada

Al estudiar las características demográficas de la totalidad de los pacientes al principio del estudio, se observa que la mayoría de los pacientes eran hombres y mayores de 65 años. El aumento progresivo de la edad en los pacientes en HD está en relación con los criterios ampliados de inclusión en el tratamiento sustitutivo renal, en el diagnóstico precoz de la ERC a nivel de la atención primaria de salud, y en la mayor supervivencia de la población añosa (5,7). Por otra parte, el auge del trasplante renal tanto de vivo como de cadáver, con una tasa de trasplante de 86,2 por millón de habitantes, según datos del último informe de la Organització Catalana de Trasplantaments (OCATT) (203), contribuye a mermar la población de menor edad en HD (204).

En referencia a la etiología de la enfermedad renal de base, la enfermedad glomerular, la nefropatía diabética y la nefropatía hipertensiva, corresponden a las 3 primeras causas de ERC en la población del estudio; distribución similar a lo descrito en el

informe de 2016 del Registre de Malalts Renals de Catalunya y de la SEN (Sociedad Española de Nefrología) (2,3).

En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular, el 40% de los pacientes del estudio presentaba antecedentes de DLP y hasta 43% de DM; por otra parte, se evidencia una elevada prevalencia de antecedentes de HTA, siendo hipertensos el 83% de la población. No es de extrañar la elevada prevalencia de HTA y DM si tenemos en cuenta que la nefropatía diabética y la hipertensiva constituyen unas de las principales causas de la ERC de base de los pacientes del estudio. Además, la ERC per se, se asocia con resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa (40) así como a elevación de las cifras tensionales en contexto de las calcificaciones vasculares, retención hidrosalina y alteración del SRAA (23,24). En cuanto al hábito tabáquico, incluyendo los fumadores y exfumadores, estaba presente en la mitad de los pacientes estudiados.

En cuanto a las determinaciones analíticas al inicio del estudio, y específicamente dentro del control del metabolismo óseo mineral, destaca niveles de calcio normales, y cifras de fósforo y PTH elevada respecto a los valores de referencia de la población general, pero adecuados dentro de los términos de las recomendaciones de la SEN para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con ERC y KDOQI (205,206). En referencia a la DLP, a destacar que en términos generales, las cifras de colesterol y triglicéridos con un índice aterogénico bajo. El buen control lipídico inclusive en los pacientes con antecedentes de dislipemia, podría corresponder al tratamiento hipolipemiente así como en relación al síndrome malnutrición-inflamación-ateroesclerosis característico de los pacientes renales (44-46).

sTWEAK, inflamación y hemodiálisis

El TWEAK (tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis), miembro de la superfamilia del TNF, es una glicoproteína transmembrana tipo II de 30 kDa que tras

proteólisis, circula en el plasma en una forma soluble de 18 kDa (sTWEAK). Está ampliamente distribuido en el organismo y se encuentran niveles muy elevados en tejidos como el páncreas, intestino, corazón, cerebro, pulmones, ovario y músculo esquelético y niveles más bajos en hígado y riñón. Al unirse a su receptor Fn14, media mediante la activación de NF- κ B, múltiples efectos biológicos como el crecimiento celular, proliferación y migración, osteoclastogénesis, angiogénesis y apoptosis (127). La multifuncionalidad del TWEAK, mediada por el Fn14 incluye procesos contradictorios como la proliferación celular y apoptosis. No se sabe con certeza los mecanismos que determinan un proceso u otro, ya que la mayoría de los estímulos extracelulares no son procesados de forma aislada, sino que las células integran los múltiples estímulos a los que están expuestas. Se ha objetivado es que la muerte celular se desencadena ante la confluencia de moléculas inflamatorias, como el TNF que probablemente reclutaría vías moleculares similares de apoptosis y potenciarían su acción. Por otra parte, la proliferación ocurre en presencia de TWEAK y en un microambiente regenerativo (129).

En el presente estudio hemos observado como el sTWEAK, se encuentra disminuido en los pacientes en hemodiálisis, al contrario que otros factores inflamatorios más conocidos como la PCR, TNF- α , IL-6 que se encuentran elevados, destacando la existencia de una correlación inversa con el IL-6.

Estos datos son acordes a los hallados por otros estudios que demuestran una disminución de la concentración sérica del sTWEAK a medida que empeora el estadio de la ERC y la correlación inversa con el IL-6 y PCR (134). Así mismo, otros estudios realizados por Carrero y cols (78) así como Chicheportiche y cols (207) han demostrado hallazgos similares, y se cree que la disminución de los niveles de sTWEAK está en relación con un mecanismo compensador y autorregulador a través de su receptor Fn14 y de la degradación por macrófagos específicos portadores del receptor CD163 (127,133,144–146).

Al evaluar los marcadores inflamatorios PCR, de TNF α y de IL6 de la totalidad de pacientes en hemodiálisis del presente estudio, se evidencian concentraciones séricas

basales elevadas. La inflamación corresponde a un factor de riesgo no tradicional de morbilidad y mortalidad en la ERC, íntimamente relacionado con el síndrome malnutrición-inflamación-ateroesclerosis y de gran interés clínico en los pacientes en hemodiálisis.

Las causas de la inflamación en la ERC son diversas, y vienen dadas, por una parte por la confluencia de elementos inherentes al paciente con insuficiencia renal, y por otra al tratamiento renal sustitutivo per se que perpetúan este estado inflamatorio y nocivo (44,208). En cuanto a las causas inherentes al paciente renal, se encuentran los múltiples factores pueden estar en relación a la enfermedad renal de base o a las patologías concomitantes, así como la dieta, estilo de vida y medio ambiente (208). Por otra parte, está el acúmulo progresivo de factores de inflamación a medida que disminuye el FG y el estrés oxidativo y carbonílico producto del ambiente urémico, la acidosis metabólica, así como la disbiosis intestinal y la traslocación bacteriana producto de las toxinas urémicas (53,61,66,67,209). Además, la disfunción de los factores inflamatorios en los pacientes en HD así como las múltiples patologías concomitantes que suelen coexistir en la ERC, hace más propensos a este grupo de pacientes a todo tipo de infecciones respiratorias, genitourinarias, digestivas... (210); además están la enfermedad periodontal y la disfunción del tejido adiposo (65,75). Las infecciones y trombosis relacionadas con el acceso de hemodiálisis, la reacción inmunológica crónica al material de los catéteres o PTFE y la reacción a dializadores y al contacto con el líquido de diálisis (70-73) constituyen también fuentes continuas de inflamación.

Neoplasias en hemodiálisis y su relación con el sTWEAK

Al indagar en los antecedentes de la población en estudio, llama la atención la elevada prevalencia de neoplasias, ya que 28 de 126 pacientes presentaban antecedentes de alguna lesión maligna. Además durante el estudio, 6 pacientes fueron diagnosticados de alguna lesión tumoral de novo, para un total de 34 pacientes con neoplasias antes y durante el periodo de estudio, lo que representa un 27% de la población.

Dentro de las causas de la enfermedad renal de base, destaca que la causa principal era la enfermedad glomerular. Es destacable, si tenemos en cuenta que la enfermedad glomerular se ha relacionado con malignidad debido a diversos motivos, sobre los que destacan la inmunosupresión y las infecciones por virus con potencial oncogénico (120–122). Sin embargo, al realizar los diferentes tests estadísticos, se descartó la influencia de la enfermedad glomerular como factor de riesgo de neoplasias.

Por otra parte, la principal causa de neoplasia correspondía a lesiones malignas del tracto urinario, lo cual no es de extrañar dado que las neoplasias urológicas en los pacientes con ERC son muy frecuentes (211) y están relacionadas entre otros factores, a la enfermedad renal quística adquirida como consecuencia de la degeneración quística de los riñones no funcionantes (93,94).

Es bien conocido que los pacientes con ERC presentan una elevada incidencia de neoplasias de diferentes órganos respecto a la población general. Ya en 1975, Matas y cols. demostraron que la incidencia de tumores en la población de enfermos que recibía tratamiento con hemodiálisis estaba 7 veces aumentada respecto a la esperada para la población general (82), hallazgos que han sido confirmados en múltiples estudios (83–91).

La causa de la elevada prevalencia de neoplasias en los pacientes en hemodiálisis se cree, entre otros motivos, que es producto de un estado inflamatorio disfuncionante, dado por la elevación persistente de factores inflamatorios y de radicales libres que puede degenerar en una disfunción de la angiogénesis y apoptosis celular, y por ende en el desarrollo de neoplasias. Factores inflamatorios como el TNF- α , IL-1, PCR e IL-6 han sido ampliamente estudiados en este sentido (80,81,174,176–178,183,190,193–196). Por otra parte, dado que el sTWEAK desempeña un rol importante en la proliferación celular y apoptosis, no es de extrañar que también se haya estudiado su implicación en las neoplasias. Es en este sentido que se ha descrito la elevación de su receptor Fn14 y de forma concomitante una disminución del TWEAK en diferentes tejidos tumorales respecto al tejido sano circundante (149-155).

Sin embargo, no se ha estudiado con detenimiento si los mismos mecanismos que llevan a la disminución del TWEAK en los tejidos tumorales, o si la disminución tisular del TWEAK per se, se ve reflejada a nivel sistémico con una disminución del sTWEAK circulante. En este sentido, sólo hay un estudio donde relacionan los niveles séricos del sTWEAK con un peor pronóstico y con la recurrencia loco-regional en pacientes con cáncer de cabeza y cuello (156), sin embargo no se han realizado más estudios en este aspecto y ninguno en pacientes en hemodiálisis.

En el presente estudio se hace evidente, no solo la elevada predisposición a las neoplasias de los pacientes renales, sino como aquellos pacientes con neoplasias, tienen tendencia a presentar concentraciones séricas basales de sTWEAK más bajas que en los pacientes sin neoplasias, y como por otra parte, representa un factor de riesgo de malignidad independientemente de las concentraciones séricas de PCR, TNF- α e IL-6, de la edad, sexo, meses en hemodiálisis y de los antecedentes de enfermedad glomerular y tabaquismo (OR=3,012; $p=0,034$).

Es evidente que hacen falta más estudios que confirmen los hallazgos descritos, sin embargo, el conocimiento de un probable nuevo biomarcador sistémico de neoplasias en un grupo de pacientes con una predisposición tan elevada a las mismas, abre las puertas en la búsqueda de biomarcadores fiables y accesibles fácilmente por vía sistémica.

Enfermedad cardiovascular en los pacientes en hemodiálisis y su relación con el sTWEAK

Los pacientes con ERC presentan un riesgo cardiovascular elevado debido a la confluencia de múltiples factores de riesgo tradicionales y no tradicionales, es así como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la dislipemia y la aterosclerosis acelerada, son las principales causas que contribuyen a la morbilidad cardiovascular en los pacientes en hemodiálisis (6), así como factores inherentes a la hemodiálisis y a un estado inflamatorio alterado (50-81).

En este sentido, del total de 126 pacientes en hemodiálisis estudiados, 60 presentaron al menos un evento cardiovascular (cardíaco, vascular periférico o cerebrovascular) antes o durante los 7 años de seguimiento.

Tal y como cabría esperarse, en los pacientes con ECV, las principales causas de la enfermedad renal de base eran la nefropatía diabética y la nefropatía hipertensiva. Así mismo, los pacientes con eventos cardiovasculares presentaban mayores factores de riesgo cardiovascular como los antecedentes de dislipemia, diabetes mellitus e hipertensión arterial, representando estos dos últimos, factores de riesgo independientes de desarrollar ECV.

A pesar de que en otros estudios se ha demostrado una relación independiente entre los niveles del sTWEAK y la disfunción endotelial en pacientes con ERC (163), en nuestro caso no hemos apreciado diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin EVC en cuanto a las concentraciones séricas de sTWEAK ni otros factores inflamatorios como la PCR, TNF- α , ni IL-6.

Mortalidad en los pacientes en hemodiálisis y su relación con el sTWEAK

Una vez finalizado el período de 7 años de seguimiento de los 126 pacientes en HD que habían comenzado el estudio, se evidenció una mortalidad del 64% de los pacientes.

Es llamativo, como a pesar de que los pacientes presentaban concentraciones séricas de los marcadores de inflamación elevados, ni la PCR, ni el IL-6 ni el TNF- α , influyeron en la supervivencia, sin embargo, la ausencia de relación de los factores inflamatorios podría estar determinada por el período de observación, dado que ha sido descrito por Bayés y cols en el HUGTiP, el factor pronóstico de la PCR hasta el 4^o año de seguimiento, a partir del cual el factor pronóstico se pierde (212,213).

Por otra parte, el sTWEAK resultó determinante como factor de riesgo de mortalidad en los pacientes en hemodiálisis; en este sentido, destaca una mayor mortalidad con concentraciones séricas más bajas de sTWEAK (<409 pg/mL).

El riesgo de mortalidad disminuye a medida que las cifras de sTWEAK aumentan, estabilizándose con cifras de sTWEAK que oscilan entre 546,714 pg/mL y 714,523 pg/mL, aunque sin significación estadística. Es interesante destacar el comportamiento de las cifras elevadas del sTWEAK como factor “protector” hasta cierto punto, alcanzando una meseta a partir de valores superiores a 546,714 pg/mL. Éste comportamiento quizás podría atribuirse a una saturación de los mecanismos compensadores de la regularización del sTWEAK, por una sobreexpresión del sTWEAK en un contexto altamente inflamatorio (127).

Es así como Carrero y cols (78), han descrito que el sTWEAK, a pesar de que está relacionado de forma inversa con el IL-6 y de que se ha visto que concentraciones séricas bajas del sTWEAK se relacionan con una mayor mortalidad (138,139,141), dicha relación se invierte bajo condiciones inflamatorias, y de forma contradictoria el IL-6 podría actuar de forma sumatoria al sTWEAK elevado e incrementar el riesgo de mortalidad en los pacientes en hemodiálisis (78). A los autores no les queda claro el significado de los hallazgos, pero consideran que además de un probable agotamiento de los mecanismos compensadores del sTWEAK en un ambiente inflamatorio, aún queda mucho por indagar sobre una molécula tan multifuncional como el sTWEAK.

El tipo de acceso vascular también resultó determinante para la supervivencia, presentando un mejor pronóstico los pacientes cuyo acceso vascular para hemodiálisis es una FAVI autóloga. En este sentido son más que conocidos los beneficios del uso de una FAVI autóloga respecto a la protésica PTFE o a los catéteres (214), siendo recomendada ampliamente por las guías KDOQI y guías de la SEN como el acceso vascular de elección al momento del inicio de la HD (215,216). Las ventajas de la FAVI radica en una menor reacción de cuerpo extraño y por ende una menor inflamación; por otra parte, menor riesgo de infecciones, fácil accesibilidad al mismo,

obtención de mejores flujos a la máquina de diálisis y por ende una mayor depuración de moléculas y una muy buena aceptación por parte del paciente lo que se traduce en mejoras en la calidad de vida del enfermo renal (70,71).

Entre las causas de mortalidad, del total de 126 pacientes estudiados, las principales causas fueron las infecciosas, seguidas de fallecidos por algún evento cardiovascular. Datos acordes al Registre de Malalts Renals de Catalunya y de la SEN (2,3).

En cuanto al sexo, destaca que las mujeres del estudio presentaron mejor supervivencia a los 7 años. Los hallazgos descritos podrían estar en relación a la predisposición del sexo masculino a desarrollar enfermedad cardiovascular, cuyas diferencias en cuanto a la morbilidad y mortalidad están bien documentadas (217–220). Dicha predisposición parece estar dada por factores genéticos implicados en el desarrollo temprano de HTA respecto a las mujeres (221); a genes implicados en factores de riesgo inflamatorio como la apoptosis celular, oxidación lipídica y la generación de radicales libres de oxígeno por la mitocondria (222); a diferencias en el patrón de depósito lipídico, el cual en los hombres resulta en lesiones obstructivas dentro de las arterias coronarias mientras que en las mujeres el patrón es difuso y resulta en enfermedad isquémica no obstructiva (223); entre otros factores.

La enfermedad renal de base también resultó determinante en la mortalidad de los pacientes en HD, siendo los pacientes con poliquistosis renal (correspondientes al 10% de los pacientes estudiados), los que presentaron una mejor supervivencia respecto a los pacientes con cualquier otro tipo de enfermedad renal de base. Los datos obtenidos en el estudio podrían ser atribuidos en términos generales, a que los pacientes con poliquistosis presentan un menor número de enfermedades asociadas, un mejor grado de autonomía funcional y menor necesidad de tratamiento con eritropoyetina que los demás pacientes en tratamiento renal sustitutivo (224).

La enfermedad cardiovascular, presente desde los estadios iniciales de la ERC, además de la etiología infecciosa y acorde a los hallazgos del estudio, corresponden a las principales causa de muerte en los pacientes en HD, siendo descrita una

mortalidad cardiovascular entre 10 a 20 veces mayor al compararlos con individuos de la población general del mismo sexo, edad y raza, y hasta 44 veces superior en la presencia de diabetes (14,19,225–228). En este sentido, y tras los datos obtenidos del análisis estadístico, hemos observado que el haber presentado al menos un ECV al inicio del estudio representa un factor de riesgo independiente de mortalidad.

Contrariamente a lo que cabría esperarse en la población general, hemos encontrado una mejor supervivencia en los pacientes con antecedentes de DLP, hecho que no es de extrañar en los pacientes en HD en los cuales es bien conocida la epidemiología inversa en este sentido (41,42) y la cual podría explicarse por la elevada prevalencia de malnutrición calórico-proteica e inflamación del síndrome MIA (malnutrición-inflamación-ateroesclerosis) de los pacientes en HD (44–46). Sin embargo, tras realizar el análisis multivariante, se descarta la ausencia de dislipemia, como un factor de riesgo independiente de mortalidad.

En cuanto a las variables analíticas, observamos que la hiperfosfatemia, el producto calcio-fósforo elevado y cifras elevadas de PTH están relacionadas con una mayor supervivencia, siendo la hipercalcemia un factor de riesgo independiente de mortalidad. Esta situación podría atribuirse por una parte, a las calcificaciones vasculares producto de la hipercalcemia, y por otra, como reflejo de pacientes con movilidad disminuida/encamamiento. Así mismo, la hipofosfatemia y la PTH baja generalmente es producto de desnutrición y/o hueso adinámico, y por ende pacientes con peor estado general y nutricional, así como tratamiento no controlado con aportes de vitamina D y calcio (229,230).

Además, presentaron una mayor supervivencia los pacientes con niveles séricos más elevados de albúmina, urea y creatinina, y por ende mejor nutridos; representando los niveles bajos de creatinina un factor de riesgo independiente de mortalidad.

No se aprecian diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los valores basales de perfil lipídico, IA ni valores séricos de homocisteína en los pacientes que

fallecieron respecto a los vivos, tampoco representan ningún valor pronóstico en la población estudiada.

6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Como primera limitante del estudio, podríamos describir el no disponer de un grupo control. Sin embargo, habría sido poco viable y ético realizar el seguimiento de un grupo de pacientes sanos en consultas externas durante tantos años.

Por otra parte, está la colinealidad existente entre las múltiples variables derivadas de pacientes pluripatológicos, con diversos factores de riesgo cardiovascular, polimedicados y bajo tratamiento mediante HD donde se ven implicados múltiples mecanismos; con lo cual, la interpretación de los resultados de FRCV, eventos cardiovasculares, neoplasias y mortalidad deben realizarse con prudencia.

7. CONCLUSIONES

Las conclusiones finales del estudio se han realizado tras el análisis de los resultados analíticos basales y las características clínicas basales y finales de los pacientes en hemodiálisis tras un período de seguimiento de 7 años.

Las conclusiones obtenidas tras el estudio han sido las siguientes:

1. Los pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo renal mediante hemodiálisis, presentan una mortalidad del 64% a los 7 años, siendo las causas principales de fallecimiento las infecciosas y las cardiovasculares.

2. Los pacientes en hemodiálisis que fallecen en un período inferior o igual a 7 años, presentan concentraciones séricas de sTWEAK inferiores (< 409 pg/mL correspondiente al percentil 25 del sTWEAK de la población estudiada) respecto a los pacientes que sobreviven a los 7 años; en este sentido, los niveles bajos de sTWEAK en suero son un factor de riesgo independiente de mortalidad, además de la edad, el sexo masculino, los antecedentes de enfermedad cardiovascular y las concentraciones séricas de creatinina.

3. Existe una tendencia a la disminución de la tasa de mortalidad de la población en hemodiálisis de forma concomitante a la elevación de la concentración sérica de sTWEAK, estabilizándose entre 546,71 pg/mL y 714,52 pg/mL, aunque sin significación estadística.

4. Los pacientes en hemodiálisis presentan un elevado número de casos de neoplasias, siendo de 34 en 126 pacientes (27% de casos) a los 7 años, de las cuales el 41,2% de las neoplasias corresponden a lesiones tumorales del tracto urinario.

5. Los pacientes en hemodiálisis con diagnóstico de neoplasias presentan concentraciones séricas de sTWEAK disminuidas respecto a los pacientes que no han desarrollado una neoplasia, siendo los valores inferiores a 409 pg/mL (percentil 25 del sTWEAK) un predictor independiente de lesiones malignas. En este sentido, el

sTWEAK sérico bajo representa un marcador de malignidad, independientemente de las concentraciones séricas de PCR, TNF- α e IL-6, de la edad, sexo, meses en hemodiálisis y de los antecedentes de enfermedad glomerular y tabaquismo (OR=3,012; $p=0,034$).

6. Los pacientes en hemodiálisis presentan una elevada incidencia y prevalencia de eventos cardiovasculares, siendo de 72 y 42 casos respectivamente para un total de 114 casos en 7 años, sin embargo, no se objetiva ninguna relación entre los mismos y las concentraciones séricas de sTWEAK ni otros marcadores inflamatorios.

En resumen, los pacientes en hemodiálisis presentan una elevada prevalencia de neoplasias, de enfermedad cardiovascular y una gran mortalidad, representando los niveles séricos bajos de sTWEAK, un marcador de malignidad y de peor supervivencia.

Aún faltan más estudios que permitan determinar con certeza el valor del sTWEAK como biomarcador analítico de diagnóstico de neoplasias y del mal pronóstico, sin embargo, el estudio actual abre las puertas a un mejor conocimiento de este marcador multifuncional que podría resultar de gran interés clínico en la detección precoz de aquellos pacientes en riesgo en los cuales enfocar el esfuerzo diagnóstico y terapéutico adecuado de forma eficiente.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Maduell, F, et al. *High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients.* J Am Soc Nephrol, 2013. 24(3):487-97.
2. OCATT OC de T. Registre de Malalts Renals de Catalunya, N° 30. 2014. 2016;1-160. Recuperado a partir de: http://trasplantaments.gencat.cat/web/.content/minisite/trasplantament/registres_activitat/registre_de_malalts_renals/arxiu/Informe-2013_FINAL.pdf
3. Sociedad Española Nefrol Regist Diálisis y Traspl renal Inf 20122013 (last Updat december 2012) Available www.senefro.org.
4. Ortiz, A, et al. *Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure.* Lancet, 2014. 383(9931):1831-43.
5. Canaud, B, et al. *Clinical practices and outcomes in elderly hemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS).* Clin J Am Soc Nephrol, 2011. 6(7):1651-62.
6. Goicoechea, M. *Enfermedad cardiovascular en pacientes con estadios 4 y 5 de enfermedad renal crónica. Pacientes en diálisis crónica.* Nefrología, 2004. 24(6):142-60.
7. Mallappallil, M, et al. *Chronic kidney disease in the elderly: evaluation and management.* Clin Pract, 2014.11(5):525-35.
8. Nitta, K, et al. *Aging and chronic kidney disease.* Kidney Blood Press Res, 2013. 38(1):109-20.
9. Santos, SFF, et al. *Profile of interdialytic blood pressure in hemodialysis patients.* Am J Nephrol, 2003 .23(2):96-105.
10. Sytkowski, PA, et al. *Secular Trends in Long-term Sustained Hypertension, Long-term Treatment, and Cardiovascular Mortality: The Framingham Heart Study 1950 to 1990.* Circulation, 1996. 93(4):697-703.
11. Hörl, MP, et al. *Hemodialysis-associated hypertension: pathophysiology and therapy.* Am J Kidney Dis, 2002. 39(2):227-44.
12. Foley, RN, et al. *Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease.* Kidney Int, 1996. 49(5):1379-85.
13. Agarwal, R. *Hypertension and survival in chronic hemodialysis patients, past lessons and future opportunities.* Kidney Int, 2005. 67(1):1-13.
14. Levey, AS, et al. *Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go*

- from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis*, 1998. 32(5):853-906.
15. Mailloux, LU, et al. *Hypertension in the ESRD patient: pathophysiology, therapy, outcomes, and future directions*. *Am J Kidney Dis*, 1998. 32(5):705-19.
 16. Charra, B, et al. *Survival as an index of adequacy of dialysis*. *Kidney Int*, 1992. 41(5):1286-91.
 17. Zager, PG, et al. «U» curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc*. *Kidney Int*, 1998. 54(2):561-9.
 18. Port, FK, et al. *Predialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients*. *Am J Kidney Dis*, 1999. 33(3):507-17.
 19. Foley, RN. *Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease*. *J Ren Care*, 2010. 36 Suppl 1:4-8.
 20. Levin, A, et al. *Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin*. *Am J Kidney Dis*, 1999. 34(1):125-34.
 21. Harnett, JD, et al. *Risk factors for the development of left ventricular hypertrophy in a prospectively followed cohort of dialysis patients*. *J Am Soc Nephrol*, 1994. 4(7):1486-90.
 22. Parfrey, PS, et al. *Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia*. *Nephrol Dial Transplant*, 1996. 11(7):1277-85.
 23. London, GM, et al. *Cardiac hypertrophy and arterial alterations in end-stage renal disease: hemodynamic factors*. *Kidney Int Suppl*, 1993. 41:S42-9.
 24. Grossman, W. *Cardiac hypertrophy: useful adaptation or pathologic process?* *Am J Med*, 1980. 69(4):576-84.
 25. Portolés, J, et al. *Cardiovascular effects of recombinant human erythropoietin in predialysis patients*. *Am J Kidney Dis*, 1997. 29(4):541-8.
 26. Kendrick, J, et al. *Phosphate and cardiovascular disease*. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2011. 18(2):113-9.
 27. Palmer, SC, et al. *Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis*. *JAMA*, 2011. 305(11):1119-27.
 28. Natoli, JL, et al. *Is there an association between elevated or low serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and mortality in patients with end stage renal disease? A meta-analysis*. *BMC Nephrol*, 2013. 14:88.

29. Welch, GN, et al. *Homocysteine and atherothrombosis*. N Engl J Med, 1998. 338(15):1042-50.
30. Miner, SE, et al. *Clinical chemistry and molecular biology of homocysteine metabolism: an update*. Clin Biochem, 1997 . 30(3):189-201.
31. Francis, ME, et al. *Association between serum homocysteine and markers of impaired kidney function in adults in the United States*. Kidney Int, 2004. 66(1):303-12.
32. Friedman, AN, et al. *The kidney and homocysteine metabolism*. J Am Soc Nephrol, 2001. 12(10):2181-9.
33. Temple, ME, et al. *Homocysteine as a risk factor for atherosclerosis*. Ann Pharmacother, 2000.34(1):57-65.
34. Christen, WG, et al. *Blood levels of homocysteine and increased risks of cardiovascular disease: causal or casual?*, 2000. 160(4):422-34.
35. Wilson, PWF. *Homocysteine and coronary heart disease: how great is the hazard?* JAMA, 2002. 288(16):2042-3.
36. Pruefer, D, et al. *Homocysteine provokes leukocyte-endothelium interaction by downregulation of nitric oxide*. Gen Pharmacol, 1999. 33(6):487-98.
37. Bostom, AG, et al. *Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women*. Arch Intern Med, 1999. 159(10):1077-80.
38. Buccianti, G, et al. *Plasma homocysteine levels and cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease*. J Nephrol, 2003. 17(3):405-10.
39. Kalantar-Zadeh, K, et al. *A low, rather than a high, total plasma homocysteine is an indicator of poor outcome in hemodialysis patients*. J Am Soc Nephrol, 2004. 15(2):442-53.
40. Shrishrimal, K, et al. *Managing diabetes in hemodialysis patients: observations and recommendations*, 2009. 76(11):649-55.
41. Kalantar-Zadeh, K, et al. *Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients*. Kidney Int, 2003. 63(3):793-808.
42. Wikinski, R, et al. *Epidemiología Inversa: baja concentración de LDL modificadas y morbimortalidad cardiovascular en pacientes en hemodiálisis*. Acta Bioquímica Clínica Latinoam. Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires, 2013. 47(1):95-100.

43. Palmer, SC, et al. *HMG CoA reductase inhibitors (statins) for dialysis patients*. Cochrane database Syst Rev, 2013. 9:CD004289.
44. Rao, P, et al. *Malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome in Chronic Kidney disease*. Indian J Clin Biochem, 2008 . 23(3):209-17.
45. Pecoits-Filho, R, et al. *The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome – the heart of the matter*. Nephrol Dial Transplant, 2002. 17 (suppl 11): 28-31.
46. Zyga, S, et al. *Malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome in patients with end-stage renal disease*. J Ren Care, 2011. 37(1):12-5.
47. Schollmeyer, P, et al. *The immune status of the uremic patient: hemodialysis vs CAPD*. Clin Nephrol, 1988. 30 Suppl 1:S37-40.
48. Alexiewicz, JM, et al. *Evidence of impaired T cell function in hemodialysis patients: potential role for secondary hyperparathyroidism*. Am J Nephrol, 1990. 10(6):495-501.
49. Peces, R, et al. *Prospective analysis of the factors influencing the antibody response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients*. Am J Kidney Dis, 1997. 29(2):239-45.
50. Stenvinkel, P, et al. *Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure*. Kidney Int, 1999 . 55(5):1899-911.
51. Zimmermann, J, et al. *Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients*. Kidney Int, 1999. 55(2):648-58.
52. Carrero, JJ, et al. *Persistent inflammation as a catalyst for other risk factors in chronic kidney disease: A hypothesis proposal*. Clin J Am Soc Nephrol, 2009. 4(SUPPL. 1):S49-55.
53. Gupta , J, et al. *Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC*. Clin J Am Soc Nephrol, 2012. 7(12):1938-46.
54. Martín-Mateo, MC, et al. *Oxidative stress in chronic renal failure*. Ren Fail, 1999. 21(2):155-67.
55. McGrath, LT, et al. *Oxidative stress and erythrocyte membrane fluidity in patients undergoing regular dialysis*. Clin Chim Acta, 1995. 235(2):179-88.
56. Loughrey, CM, et al. *Oxidative stress in haemodialysis*. QJM, 1994 . 87(11):679-83.

57. Miyata, T, et al. *Implication of an increased oxidative stress in the formation of advanced glycation end products in patients with end-stage renal failure*. *Kidney Int*, 1997. 51(4):1170-81.
58. Odetti, P, et al. *Plasma advanced glycosylation end-products in maintenance haemodialysis patients*. *Nephrol Dial Transplant*, 1995 .10(11):2110-3.
59. Miyata , T, et al. *Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia: origin and significance of «carbonyl stress» in long-term uremic complications*. *Kidney Int* , 1999. 55(2):389-99.
60. Zoccali, C, et al. *AGEs and carbonyl stress: potential pathogenetic factors of long-term uraemic complications*. *Nephrol Dial Transplant*, 2000. 15 Suppl 2:7-11.
61. Ori , Y, et al. *Cytokine Secretion and Markers of Inflammation in Relation to Acidosis among Chronic Hemodialysis Patients*. *Blood Purif*, 2013. 35(1-3):181-6.
62. Kronbichler, A, et al. *Immunologic Changes Implicated in the Pathogenesis of Focal Segmental Glomerulosclerosis*. *Biomed Res Int*. Hindawi Publishing Corporation, 2016. Vol 2016: ID 2150451.
63. Saxena, R, et al. *Lupus nephritis: current update*. *Arthritis Res Ther*, 2011. 13(5):240.
64. Pitocco, D, et al. *Oxidative stress in diabetes: implications for vascular and other complications*. *Int J Mol Sci*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 2013 .14(11):21525-50.
65. Buhlin, K, et al. *Oral health and pro-inflammatory status in end-stage renal disease patients*. *Oral Health Prev Dent*, 2007. 5(3):235-44.
66. Anders, H-J, et al. *The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease*. *Kidney Int*, 2013. 83(6):1010-6.
67. Shi, K, et al. *Gut bacterial translocation may aggravate microinflammation in hemodialysis patients*. *Dig Dis Sci*, 2014. 59(9):2109-17.
68. Rossi, M, et al. *Protein-bound uremic toxins, inflammation and oxidative stress: a cross-sectional study in stage 3-4 chronic kidney disease*. *Arch Med Res*, 2014. 45(4):309-17.
69. Meijers, BKI, et al. *p-Cresyl sulfate and indoxyl sulfate in hemodialysis patients*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009. 4(12):1932-8.
70. Xue, JL, et al. *The association of initial hemodialysis access type with mortality outcomes in elderly Medicare ESRD patients*. *Am J Kidney Dis*, 2003. 42(5):1013-9.

71. Allon, M, et al. *Effect of change in vascular access on patient mortality in hemodialysis patients.* Am J Kidney Dis, 2006. 47(3):469-77.
72. Bossola, M, et al. *Circulating bacterial-derived DNA fragments and markers of inflammation in chronic hemodialysis patients.* Clin J Am Soc Nephrol, 2009. 4(2):379-85.
73. Schifffl, H, et al. *Effects of ultrapure dialysis fluid on nutritional status and inflammatory parameters.* Nephrol Dial Transplant, 2001. 16(9):1863-9.
74. Hube, F, et al. *Expression pattern of tumour necrosis factor receptors in subcutaneous and omental human adipose tissue: role of obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus.* Eur J Clin Invest, 1999. 29(8):672-8.
75. Ramkumar, N, et al. *Association of obesity with inflammation in chronic kidney disease: a cross-sectional study.* J Ren Nutr, 2004. 14(4):201-7.
76. Kahraman, S, et al. *U-shaped association of body mass index with inflammation and atherosclerosis in hemodialysis patients.* J Ren Nutr, 2005. 15(4):377-86.
77. Azak, A, et al. *Soluble TWEAK levels are independently associated with coronary artery disease severity in patients with stage 2-3 kidney disease.* Int Urol Nephrol, 2014. 46(2):411-5.
78. Carrero, JJ, et al. *Additive effects of soluble TWEAK and inflammation on mortality in hemodialysis patients.* Clin J Am Soc Nephrol, 2009. 4(1):110-8.
79. Bazeley, J, et al. *C-reactive protein and prediction of 1-year mortality in prevalent hemodialysis patients.* Clin J Am Soc Nephrol, 2011. 6(10):2452-61.
80. Honda, H, et al. *Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin a as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD.* Am J Kidney Dis, 2006. 47(1):139-48.
81. Tripepi, G, et al. *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.
82. Matas, AJ, et al. *Increased incidence of malignancy during chronic renal failure.* Lancet, 1975. 1(7912):883-6.
83. Port, FK, et al. *Neoplasms in dialysis patients: a population-based study.* Am J Kidney Dis, 1989. 14(2):119-23.
84. Wing, AJ, et al. *Cancer and patients with end-stage renal failure.* Br Med J (Clin Res Ed), 1982. 284(6314):504.

85. Jacobs, C, et al. *Malignant diseases in patients treated by dialysis and transplantation in Europe*. Transplant Proc, 1981. 13(1 Pt 2):729-32.
86. Soubrane, C, et al. *Influence of the uremic state on the development of malignancy. An experimental study in the rat*. Am J Nephrol, 1986. 6(5):363-8.
87. Hurwich, BJ, et al. *Letter: Malignancy in chronic renal failure*. Lancet, 1975. 2(7937):716.
88. Lindner, A, et al. *High incidence of neoplasia in uremic patients receiving long-term dialysis. Cancer and long-term dialysis*. Nephron, 1981. 27(6):292-6.
89. Giacchino, F, et al. *High incidence of cancer in uremic patients*. Clin Nephrol, 1985. 23(5):265-6.
90. Rimbau, E, et al. *Malignant disorders and long-term survival in haemodialysis patients*. Lancet, 1987. 1(8535):754-5.
91. Kantor, AF, et al. *Cancer in patients receiving long-term dialysis treatment*. Am J Epidemiol, 1987. 126(3):370-6.
92. Peces, R, et al. *Neoplasias in chronic renal failure*. Nefrologia, 2004 . 24(1):40-6.
93. Ishizuka ,T, et al. *Serum vascular endothelial growth factor is a candidate biomarker of renal cell carcinoma in hemodialysis patients*. Nephron, 2000. 84(1):83-4.
94. Ito, F, et al. *Mutagen accumulated in cyst fluid of acquired cystic disease of the kidney*. Nephron, 2000. 86(2):192-4.
95. Liu, JS, et al. *Incidence of acquired renal cysts in biopsy specimens*. Nephron, 2000. 84(2):142-7.
96. Lindblad, P, et al. *The role of diabetes mellitus in the aetiology of renal cell cancer*. Diabetologia, 1999 . 42(1):107-12.
97. Chow, WH, et al. *Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men*. N Engl J Med, 2000 . 343(18):1305-11.
98. Zeegers, MP, et al. *The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies*. Cancer, 2000 . 89(3):630-9.
99. Pommer, W, et al. *Urothelial cancer at different tumour sites: role of smoking and habitual intake of analgesics and laxatives. Results of the Berlin Urothelial Cancer Study*. Nephrol Dial Transplant, 1999. 14(12):2892-7.
100. Orth, SR, et al. *The renal risks of smoking*. Kidney Int, 1997. 51(6):1669-77.

101. Goldfarb, DA, et al. *Results of renal transplantation in patients with renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau disease.* Transplantation, 1997. 64(12):1726-9.
102. Gnarr, JR. *Von Hippel-Lindau gene mutations in human and rodent renal tumors--association with clear cell phenotype.* J Natl Cancer Inst, 1998. 90(22):1685-7.
103. Walther, MM, et al. *Prevalence of microscopic lesions in grossly normal renal parenchyma from patients with von Hippel-Lindau disease, sporadic renal cell carcinoma and no renal disease: clinical implications.* J Urol , 1995 . 154(6):2010-4; discussion 2014-5.
104. Bjornsson, J, et al. *Tuberous sclerosis-associated renal cell carcinoma. Clinical, pathological, and genetic features.* Am J Pathol, 1996. 149(4):1201-8.
105. Cleper, R, et al. *Unexpected Wilms' tumor in a pediatric renal transplant recipient: suspected Denys-Drash syndrome.* Transplant Proc, 1999 . 31(4):1907-9.
106. Fischer, A, et al. *Fatal outcome of renal transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome.* Nephrol Dial Transplant, 1996. 11(10):2077-9.
107. Schupp, N, et al. *Genomic damage in endstage renal disease-contribution of uremic toxins.* Toxins, 2010. 2(10):2340-58.
108. Fairley, CK, et al. *Prevalence of HPV DNA in cervical specimens in women with renal transplants: a comparison with dialysis-dependent patients and patients with renal impairment.* Nephrol Dial Transplant, 1994 . 9(4):416-20.
109. Maisonneuve, P, et al. *Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study.* Lancet, 1999. 354(9173):93-9.
110. Uematsu, T, et al. *Adult T cell leukemia in hemodialysis patients from the Kagoshima district, an area in which human T cell leukemia virus type I is highly endemic.* Nephron , 1989 . 51(2):257-60.
111. Zeier, M, et al. *Malignancy after renal transplantation.* Am J Kidney Dis, 2002. 39(1):e5.1-e5.12.
112. Peces, R, et al. *Unilateral renal cell carcinoma with coexistent renal disease: a rare cause of end-stage renal disease.* Nephrol Dial Transplant, 2001.16(2):291-4.
113. Takebayashi, S, et al. *Renal cell carcinoma in acquired cystic kidney disease: volume growth rate determined by helical computed tomography.* Am J Kidney Dis, 2000. 36(4):759-66.

114. Gulanikar, AC, et al. *Prospective pretransplant ultrasound screening in 206 patients for acquired renal cysts and renal cell carcinoma*. *Transplantation*, 1998. 66(12):1669-72.
115. Peces, R, et al. *Carcinoma de células renales en pacientes con enfermedad renal coexistente: comparación de los hallazgos clinicopatológicos en pacientes prediálisis y en aquellos recibiendo diálisis y trasplante renal*. *Nefrología*, 2001.21(2):25.
116. Hoshida, Y, et al. *Renal neoplasias in patients receiving dialysis and renal transplantation: clinico-pathological features and p53 gene mutations*. *Transplantation*, 1999. 68(3):385-90.
117. Shingleton, WB, et al. *Renal cell carcinoma in native kidneys of patients with end stage renal disease*. *J Miss State Med Assoc*, 1998 . 39(3):86-9.
118. Li, MK, et al. *Renal cell carcinoma in patients with chronic renal failure*. *Ann Acad Med Singapore*, 1999. 28(4):512-5.
119. Birkeland, SA, et al. *Glomerulonephritis and malignancy: A population-based analysis*. *Kidney Int*. 2003;63(2):716-21.
120. Zur Hausen, H. *Viruses in human cancers*. *Science*, 1991. 254(5035):1167-73.
121. Ozkok, A, et al. *Hepatitis C virus associated glomerulopathies*. *World J Gastroenterol*, 2014. 20(24):7544-54.
122. Karamadoukis, L, et al. *Membranoproliferative glomerulonephritis associated with an Epstein-Barr virus infection*. *NDT Plus*. Oxford University Press, 2008. 1(5):319-21.
123. Johnson, RJ, et al. *Hepatitis B infection and renal disease: Clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations*. *Kidney Int*. Year Book Medical Publishers, Inc, Chicago, 1990 . 37(2):663-76.
124. Daghestani, L, et al. *Renal manifestations of hepatitis C infection*. *Am J Med*, 1999. 106(3):347-54.
125. Ronco, PM. *Paraneoplastic glomerulopathies: New insights into an old entity*. *Kidney Int*, 1999. 56(1):355-77.
126. Lefaucheur, C, et al. *Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association*. *Kidney Int*, 2006. 70(8):1510-7.
127. Winkles, JA. *The TWEAK-Fn14 cytokine-receptor axis: discovery, biology and therapeutic targeting*. *Nat Rev Drug Discov*, 2008. 7(5):411-25.

128. Sanchez-Niño, MD, et al. *TNF Superfamily: A Growing Saga of Kidney Injury Modulators*. Mediators Inflamm. Hindawi Publishing Corporation, 2010. 2010:1-11.
129. Sanz, AB. *TWEAK, el facilitador del daño renal agudo*. Nefrología, 2008. 28 (6) 587-592
130. Hayden, MS, et al. *NF- κ B and the immune response*. Oncogene, 2006. 25(51):6758-80.
131. Neumann, M, et al. *Beyond IkappaBs: alternative regulation of NF-kappa B activity*. FASEB J, 2007. 21(11):2642-54.
132. Wiley, SR, et al. *TWEAK, a member of the TNF superfamily, is a multifunctional cytokine that binds the TweakR/Fn14 receptor*. Cytokine and Growth Factor Reviews, 2003. p. 241-9.
133. Bover, LC, et al. *A previously unrecognized protein-protein interaction between TWEAK and CD163: potential biological implications*. J Immunol, 2007. 178(12):8183-94.
134. Yilmaz, MI, et al. *Soluble TWEAK plasma levels as a novel biomarker of endothelial function in patients with chronic kidney disease*. Clin J Am Soc Nephrol, 2009. 4(11):1716-23.
135. Blanco-Colio LM, et al. *Identification of soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (sTWEAK) as a possible biomarker of subclinical atherosclerosis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007. 27(4):916-22.
136. Yilmaz, MI, et al. *Soluble TWEAK and PTX3 in nondialysis CKD patients: impact on endothelial dysfunction and cardiovascular outcomes*. Clin J Am Soc Nephrol, 2011. 6(4):785-92.
137. Hassan, SB, et al. *Soluble TWEAK and cardiovascular morbidity and mortality in chronic kidney disease patients*. Arab J Nephrol Transplant, 2012. 5(1):27-32.
138. Chorianopoulos, E, et al. *Decreased soluble TWEAK levels predict an adverse prognosis in patients with chronic stable heart failure*. Eur J Heart Fail, 2009. 11(11):1050-6.
139. Gungor, O, et al. *Soluble TWEAK level: is it a marker for cardiovascular disease in long-term hemodialysis patients?* J Nephrol, 2013. 26(1):136-43.
140. Martín-Ventura, JL, et al. *TWEAK soluble, un nuevo biomarcador de riesgo cardiovascular*. Clínica e Investig en Arterioscler, 2010. 22(3):99-104.
141. Meier, P. *Plasma sTWEAK and PTX3: New Determinant Tools of Cardiovascular Outcome Also in Patients with CKD*. Clin J Am Soc Nephrol, 2011. 6(4):697-9.

142. Sanz, AB, et al. *The cytokine TWEAK modulates renal tubulointerstitial inflammation.* J Am Soc Nephrol, 2008 . 19(4):695-703.
143. Muñoz-García, B, et al. *Fn14 is upregulated in cytokine-stimulated vascular smooth muscle cells and is expressed in human carotid atherosclerotic plaques: modulation by atorvastatin.* Stroke, 2006. 37(8):2044-53.
144. Axelsson, J, et al. *Changes in fat mass correlate with changes in soluble sCD163, a marker of mature macrophages, in patients with CKD.* Am J Kidney Dis, 2006. 48(6):916-25.
145. Moreno, JA, et al. *The CD163-expressing macrophages recognize and internalize TWEAK: potential consequences in atherosclerosis.* Atherosclerosis, 2009. 207(1):103-10.
146. Moreno, JA, et al. *Peripheral artery disease is associated with a high CD163/TWEAK plasma ratio.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010. 30(6):1253-62.
147. Harada, N, et al. *Pro-inflammatory effect of TWEAK/Fn14 interaction on human umbilical vein endothelial cells.* Biochem Biophys Res Commun, 2002. 299(3):488-93.
148. Donohue, PJ, et al. *TWEAK is an endothelial cell growth and chemotactic factor that also potentiates FGF-2 and VEGF-A mitogenic activity.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003. 23(4):594-600.
149. Urbonaviciene, G, et al. *Impact of soluble TWEAK and CD163/TWEAK ratio on long-term cardiovascular mortality in patients with peripheral arterial disease.* Atherosclerosis, 2011. 219(2):892-9.
150. Feng, SL, et al. *The Fn14 immediate-early response gene is induced during liver regeneration and highly expressed in both human and murine hepatocellular carcinomas.* Am J Pathol, 2000. 56(4):1253-61.
151. Wiley, SR, et al. *A novel TNF receptor family member binds TWEAK and is implicated in angiogenesis.* Immunity, 2001. 15(5):837-46.
152. Tran, NL, et al. *The tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK)-fibroblast growth factor-inducible 14 (Fn14) signaling system regulates glioma cell survival via NFkB pathway activation and BCL-XL/BCL-W expression.* J Biol Chem, 2005. 280(5):3483-92.
153. Justo, P, et al. *Cytokine cooperation in renal tubular cell injury: The role of TWEAK.* Kidney Int, 2006. 70(0085-2538 (Print)):1750-8.

154. Sanz, AB, et al. *Inflammatory cytokines and survival factors from serum modulate tweek-induced apoptosis in PC-3 prostate cancer cells*. PLoS One, 2012. 7(10):e47440.
155. Willis, AL, et al. *The fibroblast growth factor-inducible 14 receptor is highly expressed in HER2-positive breast tumors and regulates breast cancer cell invasive capacity*. Mol Cancer Res, 2008. 6(5):725-34.
156. Wang, D, et al. *TWEAK/Fn14 promotes apoptosis of human endometrial cancer cells via caspase pathway*. Cancer Lett, 2010 . 294(1):91-100.
157. Gu, L, et al. *Functional expression of TWEAK and the receptor Fn14 in human malignant ovarian tumors: possible implication for ovarian tumor intervention*. PLoS One, 2013. 8(3):e57436.
158. Zou, H, et al. *Low TWEAK expression is correlated to the progression of squamous cervical carcinoma*. Gynecol Oncol, 2011. 123(1):123-8.
159. Tran, NL, et al. *The human Fn14 receptor gene is up-regulated in migrating glioma cells in vitro and overexpressed in advanced glial tumors*. Am J Pathol, 2003. 162(4):1313-21.
160. Avilés-Jurado, FX, et al. *Low blood levels of sTWEAK are related to locoregional failure in head and neck cancer*. Eur Arch Otorhinolaryngol 2014. DOI 10.1007/s00405-014-3095-2
161. Carswell, EA, et al. *An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors*. Proc Natl Acad Sci U S A. National Acad Sciences, 1975. 72(9):3666-70.
162. Beutler, B, et al. *Purification of cachectin, a lipoprotein lipase-suppressing hormone secreted by endotoxin-induced RAW 264.7 cells*. J Exp Med, 1985. 161(5):984-95.
163. Costelli, P, et al. *Tumor necrosis factor-alpha mediates changes in tissue protein turnover in a rat cancer cachexia model*. J Clin Invest, 1993. 92(6):2783-9.
164. Caput, D, et al. *Identification of a common nucleotide sequence in the 3'-untranslated region of mRNA molecules specifying inflammatory mediators*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1986. 83(6):1670-4.
165. Pennica, D, et al. *Cloning and expression in Escherichia coli of the cDNA for murine tumor necrosis factor*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1985. 82(18):6060-4.
166. Kriegler, M, et al. *A novel form of TNF/cachectin is a cell surface cytotoxic transmembrane protein: ramifications for the complex physiology of TNF*. Cell, 1988. 53(1):45-53.

167. Beutler, B, et al. *Unraveling function in the TNF ligand and receptor families*. Science. American Association for the Advancement of Science, 1994. 264(5159):667-8.
168. Vassalli, P. *The pathophysiology of tumor necrosis factors*. Annu Rev Immunol, 1992 . 10:411-52.
169. Tracey, K, et al. *Peptide Regulatory Factors*. Lancet, 1989. 333(8647):1122-6.
170. Pfeffer, K, et al. *Mice deficient for the 55 kd tumor necrosis factor receptor are resistant to endotoxic shock, yet succumb to L. monocytogenes infection*. Cell, 1993 . 73(3):457-67.
171. Steinshamn, S, et al. *Tumor necrosis factor and interleukin-6 in Candida albicans infection in normal and granulocytopenic mice*. Infect Immun, 1992. 60(10):4003-8.
172. Kwak, EL, et al. *Role for NF- B in the Regulation of Ferritin H by Tumor Necrosis Factor-*. J Biol Chem, 1995. 270(25):15285-93.
173. Dinarello, CA, et al. *Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin 1*. J Exp Med, 1986. 163(6):1433-50.
174. Larrick, JW, et al. *Cytotoxic mechanism of tumor necrosis factor-alpha*. FASEB J, 1990. 4(14):3215-23.
175. Old ,LJ. *Tumor necrosis factor (TNF)*. Science, 1985. 230(4726):630-2.
176. Malik, STA, et al. *Paradoxical effects of tumour necrosis factor in experimental ovarian cancer*. Int J Cancer, 1989. 44(5):918-25.
177. Malik, ST, et al. *Cells secreting tumour necrosis factor show enhanced metastasis in nude mice*. Eur J Cancer, 1990. 26(10):1031-4.
178. Naylor, MS, et al. *Tumor necrosis factor and its receptors in human ovarian cancer. Potential role in disease progression*. J Clin Invest, 1993. 91(5):2194-206.
179. Levine B, et al. *Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure*. N Engl J Med, 1990. 323(4):236-41.
180. Testa, M, et al. *Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension*. J Am Coll Cardiol, 1996. 28(4):964-71.
181. Finkel, MS, et al. *Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide*. Science, 1992. 257(5068):387-9.

182. Yokoyama, T, et al. *Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor-alpha in the adult mammalian heart.* J Clin Invest, 1993. 92(5):2303-12.
183. Culig, Z, et al. *Interleukin-6 regulation of prostate cancer cell growth.* J Cell, 2005. 95(3):497-505.
184. Ara, T, et al. *Interleukin-6 in bone metastasis and cancer progression.* Eur J Cancer, 2010. 46(7):1223-31.
185. Songür, N, et al. *Serum interleukin-6 levels correlate with malnutrition and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer.* Tumori, 2004. 90(2):196-200.
186. Vila, E, et al. *Cytokines and vascular reactivity in resistance arteries.* Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005. 288(3):H1016-21.
187. Teixeira, BC, et al. *Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk.* J Vasc Bras. Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular, 2014 . 13(2):108-15.
188. Ershler, et al. *Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty.* Annu Rev Med, 2000. 51:245-70.
189. Jialal, I, et al. *C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis?* Hypertension, 2004 . 44(1):6-11.
190. Altundag, O, et al. *Interleukin-6 and C-reactive protein in metastatic renal cell carcinoma.* J Clin Oncol, 2005. 23(5):1044; author reply 1044-5.
191. Belluco, C, et al. *Interleukin-6 blood level is associated with circulating carcinoembryonic antigen and prognosis in patients with colorectal cancer.* Ann Surg Oncol, 2000. 7(2):133-8.
192. Garcia-Tuñón, I, et al. *IL-6, its receptors and its relationship with bcl-2 and bax proteins in infiltrating and in situ human breast carcinoma.* Histopathology, 2005. 47(1):82-9.
193. Guo, Y, et al. *Interleukin-6 signaling pathway in targeted therapy for cancer.* Cancer Treat Rev, 2012. 38(7):904-10.
194. Aziz, A, et al. *Preoperative C-reactive protein in the serum: a prognostic biomarker for upper urinary tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy.* Urol Int, 2014 . 93(3):352-60.
195. Fang, S, et al. *C-reactive protein as a marker of melanoma progression.* J Clin Oncol. American Society of Clinical Oncology, 2015. 33(12):1389-96.

196. Combariza, JF, et al. *C-reactive protein and the MASCC risk index identify high-risk patients with febrile neutropenia and hematologic neoplasms*. Support Care Cancer, 2015. 23(4):1009-13.
197. Stevens, L, et al. *Prognostic significance of pre-operative C-reactive protein and the neutrophil-lymphocyte ratio in resectable pancreatic cancer: a systematic review*. HPB, 2015. 17(4):285-91.
198. Goyal, A, et al. *C-reactive protein and colorectal cancer mortality in U.S. adults*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014 . 23(8):1609-18.
199. Kinoshita, A, et al. *The addition of C-reactive protein to validated staging systems improves their prognostic ability in patients with hepatocellular carcinoma*. Oncology, 2014. 86(5-6):308-17.
200. Jin, Y, et al. *Prognostic value of circulating C-reactive protein levels in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis*. J Cancer Res Ther, 2014. 10 Suppl:C160-6.
201. Levey, AS, et al. *Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group*. J Am Soc Nephrol, 1999. 10(11):2426-39.
202. Daugirdas, J. *Chronic hemodialysis prescript, a urea kinetic approach*. En: Daugirdas J, Ing T, editores. Handbook of Dialysis. Boston Little Brown; 1994. p. 92-120.
203. Organització Catalana De Trasplantaments (OCATT). *Activitat de donació i Trasplantament d'òrgans a Catalunya 2015*. 2016 . 1-80. Recuperado a partir de:
http://trasplantaments.gencat.cat/web/.content/minisite/trasplantament/registres_activitat/registre_de_donacio_i_trasplantament/arxiu/Informe-2015.pdf
204. Walter, G, et al. *Trasplante renal y disminución de la mortalidad en los programas de diálisis crónica*. Med (B Aires), 2014. 74(1):1-8.
205. Torregrosa, J-V, et al. *Recomendaciones de la SEN para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con ERC*. Nefrologia, 2011. 31 (1):1-2
206. Negri, A. *Guías K-DOQI de metabolismo fosfocálcico en insuficiencia renal crónica: objetivos de tratamiento, cumplimiento y nuevas drogas para su manejo*. Nefrologia, 2007. 26:670-3.
207. Chicheportiche, Y, et al. *Down-Regulated Expression of TWEAK mRNA in Acute and Chronic Inflammatory Pathologies*. Biochem Biophys Res Commun, 2000. 279(1):162-5.

208. Akchurin, OM, et al. *Update on inflammation in chronic kidney disease*. Blood Purif. Karger Publishers, 2015. 39(1-3):84-92.
209. Aveles, PR, et al. *Association between Biomarkers of Carbonyl Stress with Increased Systemic Inflammatory Response in Different Stages of Chronic Kidney Disease and after Renal Transplantation*. Nephron Clin Pract, 2010. 116(4):c294-9.
210. Nassar, GM. *Preventing and Treating Inflammation: Role of Dialysis Access Management*. Semin Dial, 2013. 26(1):28-30.
211. Stewart, JH, et al. *Cancers of the kidney and urinary tract in patients on dialysis for end-stage renal disease: analysis of data from the United States, Europe, and Australia and New Zealand*. J Am Soc Nephrol, 2003. 14(1):197-207.
212. Bayés, B, et al. *Homocysteine, C-reactive protein, lipid peroxidation and mortality in haemodialysis patients*. Nephrol Dial Transplant, 2003 . 18(1):106-12.
213. Bayés, B, et al. *Oxidative stress, inflammation and cardiovascular mortality in haemodialysis-role of seniority and intravenous ferrotherapy: analysis at 4 years of follow-up*. Nephrol Dial Transplant, 2006. 21(4):984-90.
214. Perl, J, et al. *Hemodialysis Vascular Access Modifies the Association between Dialysis Modality and Survival*. J Am Soc Nephrol, 2011. 22(6):1113-21.
215. Daugirdas, JT, et al. *KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update*. Am J Kidney Dis, 2015 . 66(5):884-930.
216. Rodríguez, JA, et al. *Guías de acceso vascular en hemodiálisis (Guías S.E.N.)*. Nefrologia. 2005;25(1):3-97.
217. Winham, SJ, et al. *Genetics of cardiovascular disease: Importance of sex and ethnicity*. Atherosclerosis, 2015. 241(1):219-28.
218. Go, AS, et al. *Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association*. Circulation, 2014. 129(3):e28-292.
219. World Health Organization. *The top 10 causes of death*. World Heal Organ. 2011;2011(May):1.
220. Deo, R, et al. *Epidemiology and Genetics of Sudden Cardiac Death*. Circulation, 2012. 125(4):620-37.
221. Chen, YC, et al. *Carotid intima-media thickness (cIMT) cosegregates with blood pressure and renal function in hypertensive Hispanic families*. Atherosclerosis, 2008. 198(1):160-5.

222. Stamova, B, et al. *The X-chromosome has a different pattern of gene expression in women compared with men with ischemic stroke*. Stroke, 2012. 43(2):326-34.
223. Olson, MB, et al. *Symptoms, myocardial ischaemia and quality of life in women: Results from the NHLBI-sponsored WISE study*. Eur Heart J, 2003. 24(16):1506-14.
224. Cléries, M, et al. *Características de los pacientes con poliquistosis renal autosómica dominante en tratamiento renal sustitutivo en Cataluña. Período 1984-1994*. Nefrologia. 1996;16:242-8.
225. Brown, JH, et al. *Comparative mortality from cardiovascular disease in patients with chronic renal failure*. Nephrol Dial Transplant, 1994. 9(8):1136-42.
226. Weiner, DE, et al. *Cardiovascular Outcomes and All-Cause Mortality: Exploring the Interaction Between CKD and Cardiovascular Disease*. Am J Kidney Dis, 2006. 48(3):392-401.
227. Ohtake, T, et al. *High Prevalence of Occult Coronary Artery Stenosis in Patients with Chronic Kidney Disease at the Initiation of Renal Replacement Therapy: An Angiographic Examination*. J Am Soc Nephrol, 2005. 16(4):1141-8.
228. Perez-Garcia, R, et al. *Baseline characteristics of an incident haemodialysis population in Spain: results from ANSWER-a multicentre, prospective, observational cohort study*. Nephrol Dial Transplant, 2008. 24(2):578-88.
229. Mora, CNJ. *Enfermedad ósea adinámica e hipoparatiroidismo relativo en la uremia*. Nefrologia, 2001. 21:26-40.
230. Arboleya, L. *Trastorno mineral y óseo asociado a la enfermedad renal crónica*. Reumatol Clínica, 2011. 7:18-21.