



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO EXPLORATORIO
OBSERVACIONAL Y
PROSPECTIVO DE LA
MADURACIÓN DE LA FÍSTULA
ARTERIOVENOSA (FAV)
NATIVA. ESTUDIO “MAFAVI”**

Autor: Iván Gil Carballeira

Directores: Daniel Serón Micas

Francesc Josep Moreso Mateos

Tutor: Miquel Vilardell i Tarrés

Programa de doctorado en Medicina

**Departamento de Medicina
Facultad de Medicina**

Universidad Autónoma de Barcelona, 2017

AGRADECIMIENTOS

A los doctores Daniel Serón y Francesc Moreso por la confianza que depositaron en mí para realizar este proyecto, así como por su apoyo y ayuda en la resolución de todas las dudas que surgieron durante la creación de esta tesis doctoral.

Al servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital General Vall d'Hebrón, en particular a los doctores José Manuel Domínguez y Ramón Bofill, por su ayuda y apoyo tanto en la resolución de cuestiones teóricas como prácticas relacionadas con la ecografía y la valoración del acceso vascular. Sin su implicación activa este proyecto no habría sido posible.

Al doctor Manuel Matas por aceptar la creación de una consulta conjunta Nefrología-Cirugía Vascular para el acceso vascular, haciendo posible la realización de esta tesis doctoral y abriendo un camino de colaboración interdisciplinar que aún hoy continúa y progresa mucho más allá del presente trabajo.

Al doctor José Ibeas, por proporcionar al autor (y a otros muchos nefrólogos/as interesados en el acceso vascular) los conocimientos teóricos y prácticos necesarios para poder realizar con confianza la parte relacionada con el mapeo vascular ecográfico y el control ecográfico del acceso vascular, cuya labor docente y de difusión científica del acceso vascular continúa en la actualidad.

A mi compañera de trabajo, la doctora Irene Agraz, pionera en el establecimiento de una colaboración interdisciplinar en el tema del acceso vascular en nuestro hospital en forma de una consulta conjunta Nefrología-Cirugía Vascular para el acceso vascular, por su ayuda y apoyo en la continuación de su trabajo cuando el autor de esta tesis se hizo cargo de la misma.

A todos mis compañeros adjuntos del servicio de Nefrología del Hospital Vall d'Hebrón por el interés y la colaboración aportados a este trabajo, así como por su confianza en el autor del mismo en temas de acceso vascular.

A las personas de la Unidad de Investigación del servicio de Nefrología de Hospital Vall d'Hebrón (María, Oreto, Estefanía) por su apoyo y colaboración plena en la realización de este trabajo.

A la doctora Rosa Ramos, ya que gracias a su implicación en el diseño del proyecto y en la preparación práctica del autor para su realización, esta tesis tuvo su impulso inicial para ponerse en marcha.

A mis padres, que han tenido que soportar conmigo durante todo este tiempo la carga de este trabajo de investigación, por su apoyo y ánimos constantes en este largo camino, por ayudarme a superar las horas bajas y que han contribuido a que este trabajo vea por fin la luz.

Y, por último, a todos los pacientes reclutados para la realización del presente trabajo de tesis doctoral, ya que sin su colaboración desinteresada y su constancia en las visitas de control este trabajo no habría sido posible.

LISTADO DE ABREVIATURAS

25OH-VD: 25-hidroxi-vitamina D

AAS: ácido acetilsalicílico

ARA-2: antagonista del receptor de la angiotensina II

BMP-2: proteína morfogenética 2 (*bone morphogenetic protein 2*)

BMP-7: proteína morfogenética 7 (*bone morphogenetic protein 7*)

CAC: *Coronary Artery Calcification*

C.E.R.A. : Activador continuo del receptor de la eritropoyetina (*Continous erythropoietin receptor activator*)

CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

CVC: catéter venoso central

DM: diabetes mellitus

DE: desviación estándar

ECG: electrocardiograma

EPC: células progenitoras endoteliales (*endothelial progenitor cells*)

EPO: eritropoyetina

ERC: enfermedad renal crónica

EESS: extremidades superiores

FAV: fístula arteriovenosa

FGF-23: factor fibroblástico 23 (*fibroblast growth factor 23*)

FGFb: factor fibroblástico b (*fibroblast growth factor b*)

Hb: hemoglobina

HD: hemodiálisis

HDL: *high density lipoprotein*

HNI: hiperplasia intimal o neointimal

HO-1: hemooxigenasa 1

Hto: hematocrito

IC: intervalo de confianza

ICAM-1: *intercelular adhesión mollecule 1*

IECA: inhibidor del enzima conversor de la angiotensina

IGF-1: factor de crecimiento insulínico 1 (*insulin-like growth factor 1*)

IL-6: interleuquina 6

IL-8: interleuquina 8

IL-10: interleuquina 10

IMC: índice de masa corporal

IR: índice de resistencia

LDL-1: lipoproteína de baja densidad 1

MCP-1: proteína quimotáctica de monocitos 1 (*monocyte chemoattractant protein 1*)

MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*

MMP-2: metaloproteinasa 2

MMP-9: metaloproteinasa 9

MTHFR: metilentetrahidrofolato reductasa

OPN: osteopontina

OPG: osteoprotegerina

OR: *odds ratio*

PCRus: proteína C reactiva ultrasensible

PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor*)

PTFE: politetrafluoroetileno

PTH: parathormona

Qa: Flujo sanguíneo del acceso vascular (ml/min)

RANKL: ligando de receptor activador para el factor nuclear kappa B (*receptor activator of nuclear factor kappa B ligand*)

RR: riesgo relativo

TG: triglicéridos

TGF β : factor de crecimiento transformante β (*transforming growth factor β*)

TNF α : factor de necrosis tumoral α (tumoral necrosis factor α)

TSR: tratamiento sustitutivo renal

VCAM-1: *Vascular cell adhesion molecule 1*

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endotelial growth factor*)

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

VOP: velocidad de onda de pulso

VPS: velocidad picosistólica

WSS: *wall shear stress*

ÍNDICE

PARTE I: INTRODUCCIÓN	2
1. LA FÍSTULA ARTERIOVENOSA Y SU PROBLEMÁTICA	3
1.1. <i>La enfermedad renal crónica y sus consecuencias económicas</i>	3
1.2. <i>Breve historia del acceso vascular.....</i>	7
1.3. <i>Ventajas de la fístula arteriovenosa comparada con otros accesos vasculares.....</i>	8
1.4. <i>El acceso vascular en el mundo y en nuestro medio.....</i>	10
1.5. <i>Guías de práctica clínica y programa Fistula First americano</i>	12
1.6. <i>La dificultad de conseguir una FAV funcional.....</i>	13
1.7. <i>Otros problemas presentes ante la elección de una FAV como primera elección.....</i>	15
2. FISIOPATOLOGÍA DEL FRACASO DEL ACCESO VASCULAR.....	20
3. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA DISFUNCIÓN DE LA FÍSTULA ARTERIOVENOSA	31
3.1. <i>Variables demográficas.....</i>	31
• Edad.....	31
• Género.....	35
• Diabetes mellitus.....	36
• Patología cardiovascular.....	37
3.2. <i>Variables relacionadas con la anatomía vascular.....</i>	38
3.3. <i>Variables relacionadas con la funcionalidad vascular y factores intraoperatorios de la FAV</i>	41
3.4. <i>Variables relacionadas con la calcificación vascular</i>	46
3.5. <i>Variables relacionadas con la obesidad y el síndrome metabólico.....</i>	53
3.6. <i>Variables relacionadas con la presencia de anemia y el tratamiento con eritropoyetina (EPO)</i>	56
3.7. <i>Variables relacionadas con alteraciones de la coagulación</i>	60
3.8. <i>Variables relacionadas con la técnica de HD.....</i>	62
3.9. <i>Posibles biomarcadores relacionados con la disfunción de la fístula arteriovenosa.....</i>	66
Moléculas relacionadas con la inflamación	66
• Interleuquina 6 (IL-6).....	66
• Proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-PCR).....	67
• Factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).....	67
• <i>Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1).....</i>	69
• <i>Transforming growth factor β (TGF-β).....</i>	69
• Relación neutrófilo/linfocito	69
• <i>Vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1)</i>	70

• E-selectina.....	70
Metaloproteinasas (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9)	70
Moléculas relacionadas con la calcificación vascular	71
• Osteoprotegerina (OPG).....	71
• Fetuína A.....	71
Moléculas relacionadas con la angiogénesis	71
• <i>Platelet-derived growth factor</i> (PDGF)	71
• <i>Vascular endothelial growth factor</i> (VEGF).....	72
Hormonas producidas por el tejido graso (leptina)	72
<i>3.10.Suma de diversas variables de diferentes aspectos: el factor centro.....</i>	<i>73</i>
4. PAPEL DE LA ECOGRAFÍA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DISFUNCIÓN DE LA FAV	75

PARTE II: MATERIAL Y MÉTODO..... 81

1. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	83
2. TAMAÑO MUESTRAL.....	84
3. POBLACIÓN A ESTUDIO Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN	84
4. RECOGIDA DE LAS VARIABLES CLÍNICAS DE INTERÉS.....	85
5. RECOGIDA DE LAS VARIABLES ANALÍTICAS DE INTERÉS	88
6. RECOGIDA DE LAS VARIABLES ANTROPOMÉTICAS DE INTERÉS.....	88
7. RECOGIDA DE VARIABLES RELACIONADAS CON LA CALCIFICACIÓN VASCULAR	90
8. RECOGIDA DE MUESTRAS PARA LA DETERMINACIÓN DE BIOMARCADORES MOLECULARES.....	93
9. REALIZACIÓN DE MAPEO VASCULAR PREQUIRURGICO	95
10.CREACIÓN QUIRÚRGICA DE LA FAV	96
11.SEGUIMIENTO DE LOS ACCESO VASCULARES CREADOS.....	97
12.CÁLCULO DE VARIABLES DERIVADAS DE LAS ANTERIORES	100
13.ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	101

PARTE III: RESULTADOS 103

1. RESULTADOS GENERALES.....	105
2. RESULTADOS DE LA DEMOGRAFÍA DE LA MUESTRA.....	109
3. RESULTADOS REFERENTES A LA ANEMIA Y SU TRATAMIENTO	114
4. RESULTADOS EN RELACIÓN AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	117
5. RESULTADOS EN RELACIÓN A LA ANATOMÍA VASCULAR.....	121
6. RESULTADOS EN RELACIÓN A LA PRESENCIA DE MOLÉCULAS INFLAMATORIAS, DE ADHESIÓN Y DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL ...	126
7. RESULTADOS EN RELACIÓN A LA CALCIFICACIÓN VASCULAR.....	130
8. RESULTADOS EN RELACIÓN A LA NUTRICIÓN DEL PACIENTE	145
9. RESULTADOS DE LA CONSTRUCCIÓN DE UN MODELO DE REGRESION LOGÍSTICA MULTIVARIABLE.....	150
10.RESULTADOS SOBRE LA SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO DE DIVERSAS VARIABLES	151

PARTE IV: DISCUSIÓN 155

1. ANÁLISIS DE LA DISFUNCIÓN PRECOZ DEL ACCESO VASCULAR.....	157
2. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS EN REFERENCIA A LA DISFUNCIÓN PRECOZ DEL ACCESO VASCULAR	161
3. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA ANEMIA Y SU TRATAMIENTO EN REFERENCIA A LA DISFUNCIÓN PRECOZ DEL ACCESO VASCULAR.....	165
4. ANÁLISIS DE LA FARMACOTERAPÉUTICA EN RELACIÓN A LA DISFUNCIÓN PRECOZ DEL ACCESO VASCULAR	167
5. ANÁLISIS DE LA ANATOMÍA VASCULAR EN RELACIÓN A LA DISFUNCIÓN PRECOZ DEL ACCESO VASCULAR	170
6. ANÁLISIS DE FACTORES INFLAMATORIOS Y DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN RELACIÓN A LA DISFUNCIÓN PRECOZ DEL ACCESO VASCULAR.....	174

7. ANÁLISIS DE FACTORES ASOCIADOS CON LA RIGIDEZ Y LA CALCIFICACIÓN VASCULAR EN RELACIÓN A LA DISFUNCIÓN PRECOZ DEL ACCESO VASCULAR	177
a) <i>Análisis de los valores obtenidos en la población en relación a la literatura publicada</i>	177
b) <i>Análisis de la relación entre las variables estudiadas y el fracaso precoz de la FAV</i>	178
c) <i>Análisis de la relación entre las variables estudiadas y el fracaso De la FAV radiocefálica</i>	184
d) <i>Análisis de la relación entre las restantes moléculas relacionadas con la calcificación y el fracaso precoz de la FAV</i>	189
e) <i>Análisis de la relación entre las variables estudiadas y la presencia de calcificaciones a nivel arterial en todas las FAV de la muestra</i>	190
f) <i>Análisis de la relación entre las variables estudiadas y la presencia de calcificaciones a nivel arterial en las FAV radiocefálicas</i>	193
g) <i>Análisis de la relación entre las variables estudiadas y la presencia de calcificaciones a nivel aórtico (medida mediante el índice de Kauppila) en los pacientes de la muestra</i>	194
h) <i>Análisis de la relación entre las variables estudiadas y el diámetro de la arteria nutricia antes de la creación de la FAV en pacientes con FAV radiocefálica</i>	196
8. ANÁLISIS DE FACTORES ASOCIADOS CON LA NUTRICIÓN EN RELACIÓN A LA DISFUNCIÓN PRECOZ DEL ACCESO VASCULAR	198
9. ANÁLISIS MULTIVARIADO EN RELACIÓN A LA DISFUNCIÓN PRECOZ DEL ACCESO VASCULAR.....	205
10. ANÁLISIS DE FACTORES ASOCIADOS CON LA SUPERVIVENCIA EN RELACIÓN A LA DISFUNCIÓN DEL ACCESO VASCULAR (PRECOZ O TARDÍA)	206
PARTE V: CONCLUSIONES.....	211
BIBLIOGRAFÍA.....	217
APÉNDICE A	259
APÉNDICE B	265

*“Para que el mal triunfe, sólo hace falta
que los hombres buenos no hagan nada”*

Edmund Burke

*“That the most favored access, the AVF, exhibits failure rates that,
ironically, are among the highest for any elective surgical procedure,
underscores the enormity of the issue of hemodialysis access dysfunction”*

Schinstock (2011). "Outcomes of arteriovenous fistula creation after the Fistula
First Initiative." Clin J Am Soc Nephrol 2011, 6(8): 1996-2002.

[INTRODUCCIÓN]

1. LA FÍSTULA ARTERIOVENOSA Y SU PROBLEMÁTICA

1.1. LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y SUS CONSECUENCIAS ECONÓMICAS

Se define como enfermedad renal crónica (ERC) aquella anomalía estructural y/o funcional renal con una duración mayor de 3 meses(1). La etiología de la misma puede clasificarse de forma resumida en: patología glomerular, patología túbulointersticial, patología vascular o patología congénita, con subdivisión en patología primaria renal o secundaria a patología sistémica en todas las categorías anteriores(1, 2).

La enfermedad puede catalogarse en diversos grados según el grado de filtrado glomerular real, o más frecuentemente el filtrado glomerular estimado mediante fórmulas matemáticas (FGe) (las fórmulas MDRD-4 o bien CKD-EPI son las más utilizadas), presentando mayor afectación de la función renal a menor grado de FGe, teniendo en cuenta que en presencia de un FGe > 60 ml/min se precisa de la presencia de algún marcador de daño renal (como la presencia de albuminuria o evidencia de lesión estructural renal) para ser catalogado de enfermedad renal debido a las limitaciones inherentes al uso de fórmulas para la estimación del filtrado(1).

Aunque la definición aproximada de ERC ha estado presente durante años, la definición estandarizada actual mencionada anteriormente se ha alcanzado sólo en fechas recientes (2002)(3) logrando, de esta forma, unas cifras de prevalencia e incidencia más adecuadas al evitar la presencia de múltiples definiciones para una misma patología. Tras dicha estandarización, se ha comprobado que la enfermedad es más prevalente de lo que se sospechaba, variando de un 2,5% a un 11,2% de la población adulta de Europa, Asia, Estados Unidos y Australia(4), mostrando un aumento de su prevalencia a lo largo del tiempo a nivel mundial, siendo los registros de Estados Unidos (**Figura 1.1**) y europeos (**Figura 1.2**) los más claros en mostrar el aumento, al ser los más completos.

La estandarización de la definición de ERC ha generado un aumento en la detección de la enfermedad, lo que no sólo ha permitido un mejor estudio de la epidemiología, sino que ha aumentado los costes de tratamiento (al existir un mayor número de enfermos) (**Figura 1.1**), y un mayor número de pacientes diagnosticados de

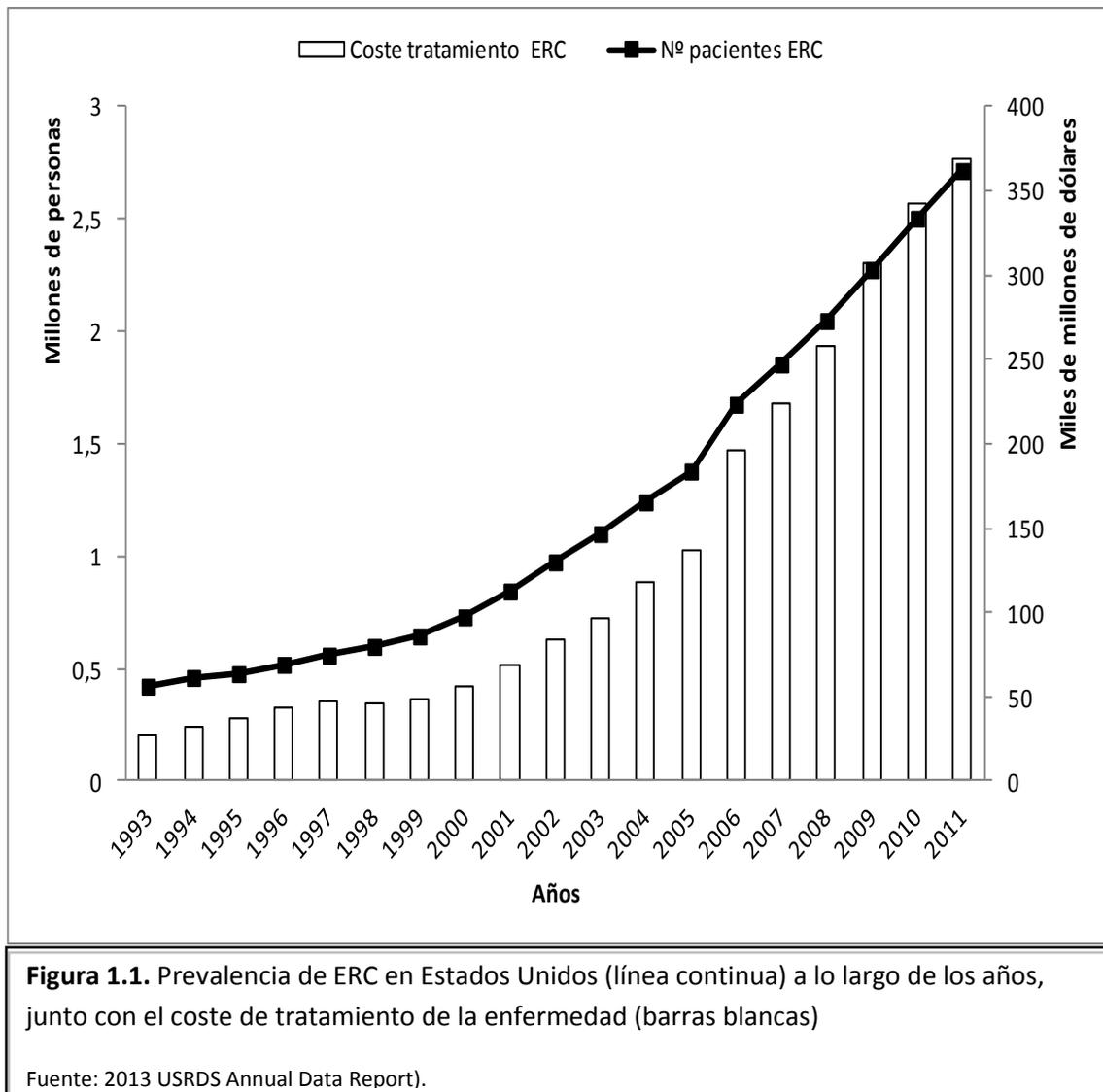
enfermedad renal crónica estadio G5 (antiguamente llamado insuficiencia renal terminal) que terminan en diálisis, que además se ve influenciado por la presencia de un envejecimiento de la población mundial y de un aumento en la prevalencia de diabetes mellitus (DM)(5).

A los costes derivados de tratar a un mayor número de pacientes debe añadirse el hecho de que los pacientes afectados de ERC presentan una mayor mortalidad cardiovascular (unas 30 veces más) que los pacientes sin ERC a igualdad de sexo, edad y raza(5), por lo que además deben añadirse los costes de diagnóstico y tratamiento propios de una población con elevado riesgo cardiovascular, que precisa un mayor control sobre la hipertensión, la dislipemia y la DM.

Otra variable que eleva el coste de tratamiento de estos pacientes, sobretudo en fases avanzadas, es la modalidad de diálisis o tratamiento sustitutivo renal. Aunque la forma más efectiva y coste-eficaz de tratamiento de la ERC estadio G5 es el trasplante renal (6-8), el número total de posibles receptores excede a la oferta de órganos (tanto de donante vivo como de cadáver), por lo que sólo una minoría de pacientes recibe un injerto renal antes de precisar una de las otras dos modalidades de terapia de sustitución renal (TSR)(7,1% casos en Cataluña durante 2014, por poner un ejemplo)(9). De las terapias restantes, la terapia mayoritaria es la hemodiálisis (HD) (82,3% pacientes respecto a 10,6% pacientes en diálisis peritoneal en el año 2014)(9). Dicha terapia asocia al tratamiento de la enfermedad unos costes adicionales, lo que acaba generando un importante gasto que ha ido aumentando anualmente conforma aumentaba el número de pacientes afectados de ERC G5 (**Figura 1.3**). Se calcula que el coste de los pacientes en diálisis (un 0,1 – 0,2% de la población total en países desarrollados) consume un 2 – 3% del presupuesto sanitario total de dichos países (5, 10). Estudios realizados en España calculan que el coste medio de la sesión de diálisis oscila entre 23.049€ (sin incluir coste de medicación) hasta cifras de 33.130 – 46.254€ (incluyendo costes de hospitalización y de creación del acceso vascular) por paciente en HD y año, según el centro al que pertenezca, con un coste de farmacia de un 27,3% del total (11).

Sin embargo, la terapia sustitutiva renal mediante HD ve limitada su eficacia por la calidad del acceso vascular que se utiliza para realizar la técnica. Sin un buen acceso vascular, el paciente no sólo no se beneficiaría de las últimas técnicas de diálisis (que

precisan unos flujos de sangre elevados), sino que sus sesiones convencionales de diálisis perderán eficacia, con una menor proporción coste/beneficio y un mayor consumo de fármacos.



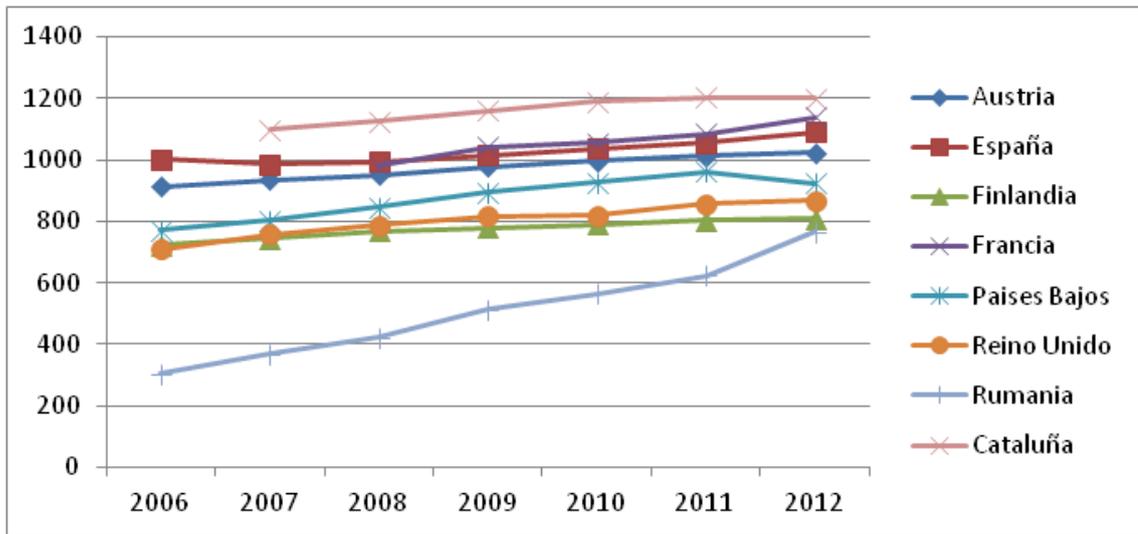


Figura 1.2. Prevalencia (miles de pacientes por millón de habitantes) de ERC en diversos países de Europa, en España y en Cataluña .

Fuentes: registro europeo ERA-EDTA, y registro español de la Sociedad Española de Nefrología).

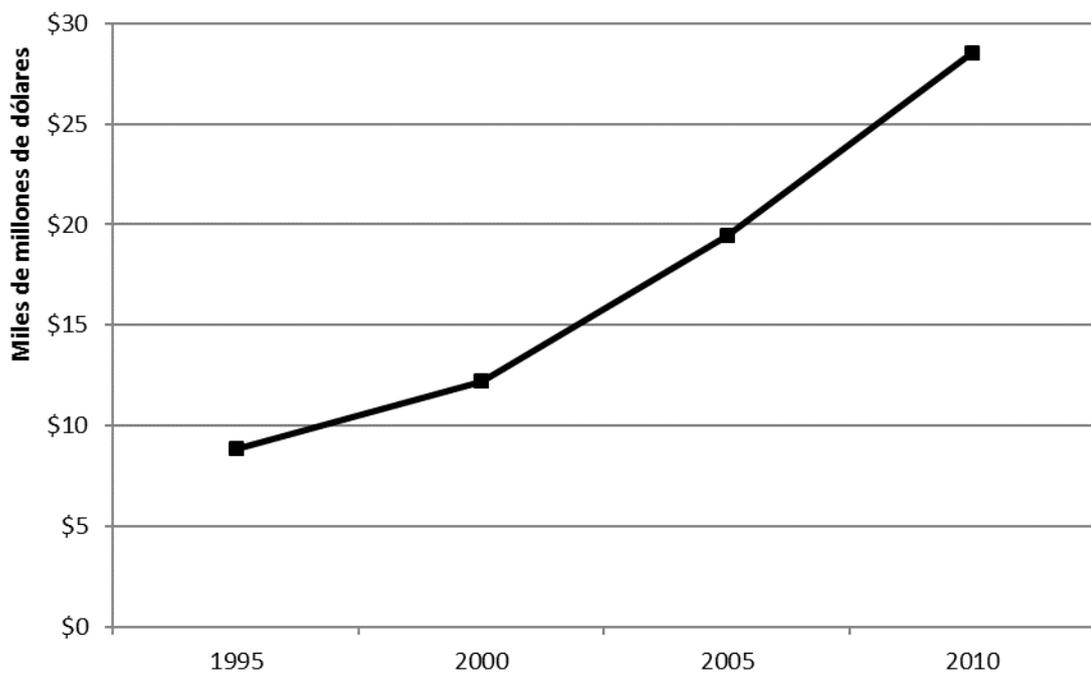


Figura 1.3. Costes quinquenales del tratamiento sustitutivo renal mediante HD en Estados Unidos.

Fuente: 2013 USRDS Annual Data Report.

1.2. BREVE HISTORIA DEL ACCESO VASCULAR

La primera diálisis en pacientes humanos se realizó mediante una cánula de vidrio que conectaba la arteria radial y la vena cubital en 1924 (12). A continuación, el primer acceso vascular diseñado para una duración mayor que la de una sesión fue la llamada cánula de Scribner o de Quinton en 1960, al ser éstos dos de sus creadores(13). Consistía en un tubo de teflón con dos agujas en los extremos que se puncionaban en la arteria radial y vena cubital respectivamente, o bien en la arteria tibial posterior y la vena tibial posterior, creando de esta forma una fístula arteriovenosa artificial externa, con una supervivencia de unos 2 meses.

Tras la presencia de estos primeros accesos externos, la primera fístula arteriovenosa realizada con material autólogo e interna fue realizada en 1962 por Cimino, Brescia y Apple, mediante la sutura de la vena cefálica de la muñeca a la arteria radial de la mano, que continúa siendo utilizada en la actualidad(14). En apenas unos años, se describió una técnica similar pero en esta ocasión uniendo la vena cefálica a la arteria humeral en aquellos casos en los que los vasos a nivel de la muñeca eran inadecuados(15). En 1976 se describió la creación de la fístula humerobasílica para casos en los que los anteriores accesos mencionados no fueran posibles(16).

Tras la creación de los accesos autólogos internos, se describió la creación de accesos artificiales internos utilizando daflón para aquellos casos donde no pudiera crearse una fístula con material autólogo, pero con el importante inconveniente de una elevada trombogenicidad(17). Este aspecto mejoró tras sustituir el daflon por politetrafluoretileno (PTFE) en los años 80, con mejor supervivencia al presentar menor tasa de trombosis, siendo el material que continúa utilizándose en la actualidad.

Por último, a finales de los años 80 se describió la técnica de superficialización de la vena basílica, que permitía la creación y el uso de FAV humerobasílicas en aquellos pacientes en los que la vena no era accesible por hallarse demasiado profunda. (18).

1.3. VENTAJAS DE LA FÍSTULA ARTERIOVENOSA COMPARADA CON OTROS ACCESOS VASCULARES

Anteriormente hemos mencionado que el progresivo aumento de pacientes afectos de ERC conllevará un aumento progresivo en el número de pacientes que precisarán tratamiento mediante diálisis (sobretudo HD), así como el elevado coste que supone esta terapia para los sistemas sanitarios de los diversos países. Por tanto, es importante que el paciente se beneficie al máximo de la terapia mediante HD.

Para conseguir el máximo beneficio, la HD debe realizarse con flujos de sangre elevados, para conseguir la máxima depuración de sustancias tóxicas, así como beneficiarse del uso de la técnica de hemodiafiltración *online* (que precisa elevados flujos de sangre para resultar efectiva) con todos sus beneficios, que recientemente se han demostrado en un ensayo clínico (19). Para conseguir estos elevados flujos se precisa un buen acceso vascular y, de entre los posibles accesos vasculares, la fístula arteriovenosa autóloga (FAV) es la que ha demostrado lograr mayores flujos de sangre, además de presentar otros beneficios respecto al resto de alternativas.

Cuando compararon la supervivencia primaria y secundaria de los diferentes accesos internos, Gibson y col. hallaron una mejor supervivencia de la FAV a los 2 años, precisando un menor número de intervenciones para mantener su permeabilidad respecto a los injertos de PTFE salvo en aquellos casos con antecedente de FAV trombosada o sexo femenino, siendo entonces la FAV con trasposición el acceso con mejor supervivencia, ajustado por sexo, grupos de edad, raza y presencia de DM(20). En un estudio posterior realizado por Schild y col. no se apreciaron diferencias significativas en la supervivencia de ambos accesos (21). Es posible que las diferencias en ambos estudios se deban a la composición de su población: mientras que Gibson obtuvo sus resultados en una población con mayoría de pacientes portadores de PTFE (3:1 respecto a FAV), la población de Schild se componía de un número similar de pacientes con FAV y PTFE. En una nueva comparación más reciente realizada por Papanikolaou y col., la FAV (tanto radiocefálica como humerocefálica) volvió a ser superior al injerto de PTFE en supervivencia a largo plazo (tiempo de seguimiento medio del estudio 6 años), incluso en los casos en los

que la FAV no era el primer acceso vascular(22), teniendo en cuenta que existía una mayor proporción de FAV que de injertos de PTFE.

Además de su mayor supervivencia, las FAV ha demostrado una menor tasa de infecciones comparada con los injertos de PTFE, como demostraron los estudios anteriormente mencionados(21, 22).

En cuanto a los catéteres venosos centrales, aunque sus principales ventajas son facilidad de colocación, uso inmediato para diálisis y no precisar punciones tras su colocación, presentan una mayor tasa de infecciones respecto a los accesos anteriores(23), además de una mayor mortalidad respecto a la FAV o al injerto de PTFE, desapareciendo dichas complicaciones en el momento en que el acceso cambia a una FAV o PTFE(24). Un metaanálisis reciente muestra nuevamente esas importantes diferencias en mortalidad (RR 1,53, IC 95% 1,40–1,67) y tasa de infecciones (RR 2,12, IC 95% 1,79–2,52) al comparar catéteres versus FAV como acceso vascular, además de recalcar una diferencia importante en eventos cardiovasculares, aunque matiza la presencia de sesgos (principalmente de selección)(25).

Desde el punto de vista económico, la FAV es la opción más barata comparada con el injerto de PTFE y el catéter venoso central en cuanto a costes inmediatos: según el registro americano de 2008, el coste de un paciente con FAV era de 58.000\$, el de un paciente portador de injerto de PTFE 68.000\$ y el de un paciente portador de catéter 75.000\$(26). Además, se calcula que en pacientes portadores de catéter el coste de un episodio de bacteriemia es de 23.000\$ y el coste de tratamiento de una disfunción es de 18.000\$ por paciente y año en riesgo(27). En una reciente comparación de coste/beneficio mediante modelos de Markov entre FAV e injerto de PTFE volvió a comprobarse el menor coste de la FAV (2.178,10€ para la creación de una FAV funcionante respecto a 2.445,38€ para un injerto de PTFE)(27). En España, el coste de los diferentes accesos vasculares se estima en 697,9€ para la creación de una FAV y 910,47€ para la creación de un injerto de PTFE según la base de datos OBLIKUE, con un coste anual de tratamiento de las complicaciones del acceso vascular (para ambos accesos) de 733,69€(10). Si además tenemos en cuenta la menor mortalidad de las FAV, se calcula que un aumento de su prevalencia hasta el 66% en la población en diálisis generaría un aumento adicional de 35.000 años de vida(28).

1.4. EL ACCESO VASCULAR EN EL MUNDO Y EN NUESTRO MEDIO

En el siguiente gráfico puede observarse la importancia de cada tipo de acceso vascular en diversos países del mundo (**Figura 1.4**).

Como puede observarse, la distribución de los accesos vasculares es muy desigual según el país, lo que puede deberse a cambios en las características demográficas y económicas de cada país, además de la distinta pericia de los cirujanos vasculares en cada uno de ellos, entre otros motivos.

En nuestro medio, la distribución de los diferentes tipos de acceso vascular puede verse a continuación (**Figura 1.5**). Si comparamos estas cifras con la de la figura anterior, veremos que existe un número superior de FAV en nuestro entorno, y que

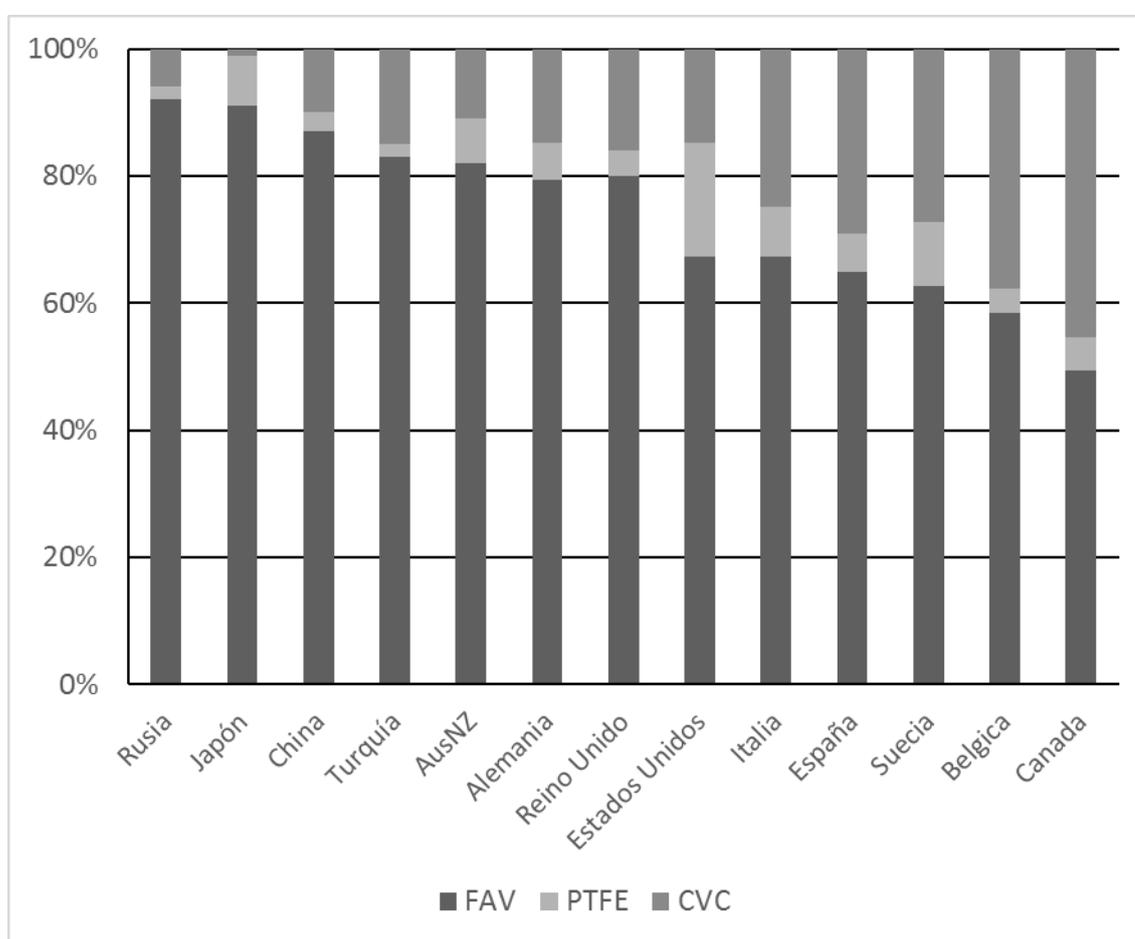


Figura 1.4. Prevalencia de las diferentes formas de acceso vascular en diversos países del mundo.

Fuente: estudio DOPPS 5 (2012 – 2014)

la prevalencia de catéteres venosos tunelizados es algo inferior. La evolución del acceso vascular en nuestro medio se ha representado en la figura siguiente (**Figura 1.6**). Como podemos ver, a pesar de la elevada prevalencia de FAV en nuestro medio, ésta ha ido disminuyendo a lo largo de los años acompañada por un aumento progresivo de los catéteres venosos centrales, con un número de injertos de PTFE relativamente constante. Esta tendencia se ha observado a nivel mundial, y no sólo a nivel de Cataluña, y sus posibles causas serán examinadas en los apartados siguientes.

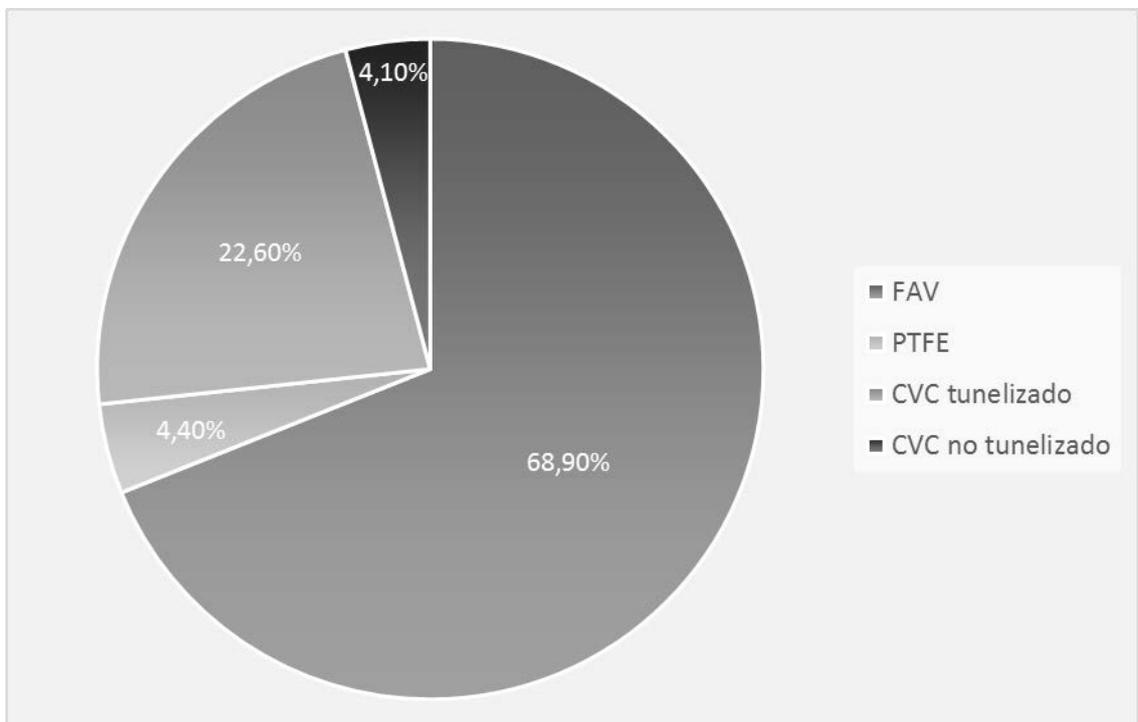


Figura 1.5. Prevalencia de las diferentes formas de acceso vascular en Cataluña.

Fuente: Registre de Malalts Renals de Calalunya 2014

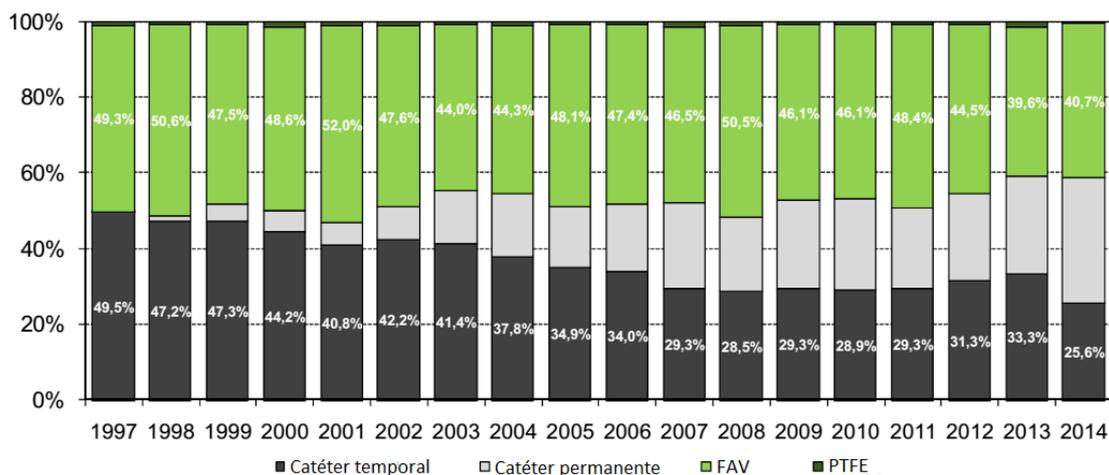


Figura 1.6. Evolución de los accesos vasculares en Cataluña en los últimos diez años.

Fuente: Registre de malalts Renals de Catalunya, 2014

1.5. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA Y PROGRAMA FISTULA FIRST AMERICANO

Por todas las ventajas mencionadas anteriormente, la FAV parece ser el acceso vascular de primera elección para aquellos pacientes tributarios a iniciar HD. Para aumentar el número de FAV, diversas sociedades científicas han creado guías de práctica clínica para la evaluación, monitorización, mantenimiento y tratamiento del acceso vascular en sus diversas formas(29-31).

Dada la baja prevalencia de FAV en Estados Unidos y en un intento de aumentar la misma, en 1997 la organización National Kidney Foundation publicó las guías clínicas K/DOQI del acceso vascular. Tras su publicación, centros dependientes de Medicare y Medicaid, junto con la comunidad renal (asociaciones de pacientes, nefrólogos, radiólogos intervencionistas, cirujanos y grupos de diálisis, entre otros) propusieron una serie de medidas a nivel nacional para la potenciación de la creación de FAV basadas en la guía anterior. En 2003 se aprobó la National Vascular Access Improvement Initiative (también llamada Fistula First Initiative), un programa a nivel nacional con el objetivo de aumentar la prevalencia de la FAV como mínimo hasta el 50% en pacientes incidentes, y hasta un mínimo de 40% en paciente prevalentes(32), objetivos que se consiguieron en 2006 (un año antes de lo esperado) pasando de un 45,3% a un 55,5% en pacientes prevalentes, por lo que en 2009 se fijó como nuevo objetivo una prevalencia de FAV del 66%, que no se consiguió en años siguientes(33). Como fenómeno paradójico, al intentar aumentar el número de FAV

aumentó el número de catéteres de diálisis al mismo tiempo, posiblemente debido a alta tasa de fracaso de la FAV, lo que provocaba la entrada del paciente en HD mediante catéter, al no haber tiempo de crear un segundo acceso nativo.

Al revisar los diferentes centros adheridos al programa se comprobó que, de forma individual, algunos centros alcanzaban el objetivo propuesto, mientras que otros no lo conseguían. Las posibles razones de esta discrepancia fueron diferencias demográficas entre las poblaciones de los diferentes centros (como edad, etnia, comorbilidades presentes, etc.), diferencias en la pericia de los diferentes cirujanos en la creación de FAV, tiempo de espera hasta evaluación prequirúrgica, tasa de fallo primario de la FAV, etc. (34), lo que podría resumirse en el llamado factor centro, que analizaremos más detenidamente en una sección posterior.

1.6. LA DIFICULTAD DE CONSEGUIR UNA FAV FUNCIONANTE

Cuando anteriormente hablamos del programa Fistula First, ya en 2007 Lok expresó en un artículo la dificultad de alcanzar el objetivo de 66% de FAV **funcionantes**, debido a las altas tasas de fracaso de la FAV (30 – 70%) que provocaba que pacientes con FAV fracasada o en proceso de maduración necesitaran entrar en HD mediante un catéter venoso central, a la espera de un acceso vascular más definitivo o de una intervención para salvar el acceso fracasado(32), lo que provocaba un efecto paradójico: a mayor empeño en la creación de FAV, muchas de éstas no eran útiles para diálisis por su alta tasa de fracaso, y en muchos pacientes debía recurrirse al catéter venoso tunelizado para el inicio del tratamiento sustitutivo renal, como comentamos someramente en un párrafo anterior.

Anteriormente, Allon y col. ya habían reseñado en 2002 la alta tasa de fracaso de la FAV, atribuyendo parte de estos fracasos a un cambio en la demografía del paciente renal: en los años en que Brescia y Cimino crearon la primera FAV los pacientes solían ser jóvenes, con escasa prevalencia de DM (7%) y sólo uno de cada cuatro era de sexo femenino, con una tasa de fracaso de la FAV del 10%, mientras que en la actualidad los pacientes son de una edad más avanzada, con importante presencia de comorbilidades y elevado porcentaje de DM (22%), con las tasas de fracaso antes mencionadas, señalado también en otro artículo más antiguo(35). En su artículo, proponían como posibles factores que pueden producir el fracaso de la FAV el sexo femenino, ser afroamericano, la edad, la DM, la obesidad, y el tipo de FAV(36).

Dado el progresivo envejecimiento de la población, y el aumento en la prevalencia de DM, cada vez más pacientes tendrían más riesgo de fracaso de su FAV, iniciado diálisis por catéter venoso central, explicando en parte los datos de disminución del número de FAV y del aumento especular en la prevalencia de catéteres venosos.

Tanto Allon como Lok, y posteriormente Lee señalaron que los beneficios antes citados de la FAV se observan en aquellas FAV que son **aptas para HD, sin tener en cuenta aquellas FAV previas que hayan fracasado**. En un estudio unicéntrico retrospectivo sobre FAV humerocefálicas realizadas tras fracaso de FAV radiocefálicas, Lee comparó la supervivencia de éstas contra los injertos de PTFE, hallando igual supervivencia en ambos accesos **si se tenía en cuenta la presencia de FAV fracasadas**(32, 36, 37). Xue y col. estudiaron el efecto de las FAV fracasadas sobre supervivencia del paciente y costes mediante modelos de Markov al comparar la realización de una nueva FAV versus injerto de PTFE con un menor beneficio del esperado, hallando su análisis que si el porcentaje de maduración de la FAV era < 41%, la supervivencia entre ambos accesos era la misma(38). Por todo ello, se está derivando hacia el concepto de individualizar el acceso vascular según las características del paciente, intentado evitar el uso de catéteres venosos centrales, huyendo del enfoque simplista que había surgido de la iniciativa Fistula First(39).

En referencia al beneficio en el coste económico, aunque ya mencionado anteriormente, también sólo se aprecian en FAV ya funcionantes y aptas para la HD, sin tener en cuenta los accesos fracasados o que han precisado intervencionismo para conseguir su funcionalidad. En una revisión realizada por Allon y Lok, las FAV precisaban entre 1,45 y 3,3 procedimientos para conseguir su funcionamiento al compararla con un injerto de PTFE, lo que añade costos al acceso y retrasa su posible utilización; además dichas intervenciones pueden ser perjudiciales a largo plazo para la supervivencia del acceso(40). Lok, en otro estudio, halló que la creación de una FAV que fracasa, con posterior reparación de la misma y uso de catéter “puente” hasta lograr una FAV funcionante suponía un coste adicional de 24.000\$(32). Rosas y col, mediante modelos de Markov, analizaron el coste/beneficio de la FAV en función de su tasa de maduración hallando que si el porcentaje de fracasos era $\geq 39\%$ una FAV era más cara que un injerto de PTFE sin tener en cuenta posibles intervenciones para salvar la FAV(41).

En resumen, aunque en un apartado anterior mencionábamos las excelencias de la FAV como acceso vascular, **dichas ventajas sólo se observan para aquellas FAV que sean útiles para diálisis**. Dada su alta prevalencia de fracaso, cuando estas FAV fracasadas se incluyen en el análisis, la supervivencia por FAV o PTFE no parece ofrecer diferencias. Además, aunque su coste de realización es más barato, la FAV puede precisar de más intervenciones para ayudar a mantener su funcionamiento o permeabilidad en caso de fallo, que en muchas ocasiones no se halla incluidas en los cálculos de costes.

1.7. OTROS PROBLEMAS PRESENTES ANTE LA ELECCIÓN DE LA FAV COMO PRIMERA ELECCIÓN

Además de los problemas de maduración que se han comentado anteriormente, existen ciertas matizaciones que rodean al hecho de optar por una FAV como primera opción de acceso vascular.

En una revisión reciente, se indicaba que a pesar de todas la evidencias recogidas a favor de la FAV, los estudios de donde proceden dichas evidencias han sido observacionales, por lo que hay una importante heterogeneidad en los pacientes, Además, también nos recuerda que los estudios en que se basaron dichas evidencias se hallan anticuados respecto a la demografía del paciente actual(42).

Aunque la FAV puede ser salvada del fracaso mediante procedimientos intervencionistas, Lee y col. hallaron en un estudio reciente que, a mayor número de intervenciones, menor es la supervivencia del acceso a largo plazo, sin poder explicar si este efecto era debido a estimulación de la hiperplasia intimal o bien mala calidad del material venoso(43).

Kinball y col., en un ensayo donde se intentaba aplicar la estrategia de creación del acceso vascular de forma preventiva, hallaron que para una media de seguimiento de 10 meses sólo un 32% de los pacientes se beneficiaba de una FAV en HD. Hasta un 51% de sus pacientes a los que se les realizó una FAV no iniciaron diálisis durante el seguimiento(44). Esto supondría exponer a esos pacientes al riesgo de una intervención quirúrgica, con las complicaciones que puede generar una fístula arteriovenosa a nivel hemodinámico (riesgo de sobrecarga cardíaca, riesgo de mala perfusión distal), sin un beneficio claro.

Además, estudios recientes realizados en pacientes ancianos (> 75 años) hallaron que en ese grupo de pacientes no había diferencias en la supervivencia al considerar el primer acceso vascular **creado** entre pacientes portadores de FAV y aquellos portadores de injerto de PTFE(45). Otros estudios también confirmaron la mayor dificultad de maduración de la FAV en el paciente anciano, y además la presencia de comorbilidades como la insuficiencia cardíaca, la cardiopatía isquémica, las calcificaciones vasculares hacen que dicho grupo de pacientes no se considere un buen candidato a la creación de una FAV(33). En una reciente revisión del estado del acceso vascular en Europa, se describe un descenso en el número de FAV del 10% respecto a años anteriores, se especula que dicho descenso puede ser debido a un envejecimiento de la población(46).

Una revisión realizada por Drew y col. indicó que el paciente anciano afecto de ERC presenta una elevada mortalidad ya antes de su entrada en diálisis, la evolución de su ERC es más lenta y es más difícil estimar correctamente su filtrado renal por lo que resulta difícil decidir cuándo debe crearse la FAV; además, una vez iniciada la diálisis, la mortalidad se dispara (49% de mortalidad a los 3 años de iniciar la técnica(47)) por lo que el paciente no disfruta de los beneficios a largo plazo de una FAV(42). Un editorial anterior de Gomes y col. reseñaba algunos de los puntos anteriores, recalando además que ante una serie de comorbilidades que acortarán la esperanza de vida del paciente, la supervivencia entre la realización o no de diálisis es la misma(48). Un editorial de O'Hare, además de aludir a los puntos anteriores, resumía el estado del acceso vascular del anciano: aunque los injerto de PTFE a largo plazo precisarán intervenciones para mantener su permeabilidad, la FAV precisará intervenciones para favorecer su maduración por su alta tasa de fracaso (principalmente en el paciente de edad avanzada), por lo que la supervivencia de ambos (como ya se señaló anteriormente) será similar(49).

En un estudio reciente se estudió la mortalidad según el tipo de acceso vascular mediante modelos de Markov teniendo en cuenta la edad, sexo y presencia o no de DM, mostrando dicho análisis que el máximo beneficio de la FAV es para pacientes jóvenes y no diabéticos, con menor beneficio para el paciente diabético, sobretodo en caso de ser > 70 años, siendo la supervivencia del paciente muy similar sin tener en cuenta el acceso vascular(50).

En cuanto a los catéteres venosos centrales, parte de la mortalidad que se observa en ellos puede ser debida a un sesgo de selección: se utilizan en aquellos pacientes más ancianos y/o con presencia de patología más grave, por lo que las características del paciente pueden hacer aumentar la mortalidad, mostrando un análisis reciente que comparaba los diferentes tipos de acceso con la diálisis peritoneal menor riesgo del teórico en pacientes portadores de catéter venoso central (aunque superior al de los portadores de FAV o injerto de PTFE) tras ajustar por variables demográficas y comorbilidades del paciente(51). Este análisis corrobora los hallazgos de otro anterior realizado por Astor y col., en el que a pesar de que el catéter venoso central continuaba mostrando mayor mortalidad que la FAV y el injerto de PTFE, dicha mortalidad se reducía al ajustar nuevamente por características demográficas y comorbilidades de los pacientes; además halló que, al ajustar por edad > 65 años, la mortalidad entre los tres tipos de acceso vascular no presente diferencias significativas(52).

Como resumen de este tema, Quinn y Ravani enumeraron los posibles sesgos que pueden provocar que los catéteres centrales tengan una mayor mortalidad de la real: a) como hemos indicado anteriormente, entrada urgente en diálisis, lo que de por sí ya supone que el riesgo de eventos adversos se doble, b) imposibilidad de creación de FAV, por lo que parecen tener un aumento en su mortalidad, c) no analizar los datos por el principio de intención de tratar y d) sesgos en la información(53).

Un factor relacionado con el uso de catéteres venosos tunelizados es la existencia de situaciones en las que no es posible la creación de una FAV de forma coordinada con el inicio previsto de diálisis, como son la entrada urgente en diálisis de aquellos pacientes no diagnosticados previamente de ERC y la entrada de diálisis de un paciente afecto de ERC con un filtrado estimado estable pero al que un evento agudo provoca un descenso rápido y no recuperable de su función renal, no siendo posible en ambos casos la planificación y creación de un acceso vascular definitivo adecuado antes de que el paciente precisa de su entrada en diálisis(47). En la **Figura 1.7** podemos comprobar que en nuestro medio existe un porcentaje de pacientes con ERC que se agudiza y precisa inicio de HD que oscila entre un 25% y un 30% (media 28,1% en 22 años) a lo largo de los años, que en su mayoría iniciarán TSR en HD a través de un catéter(9).

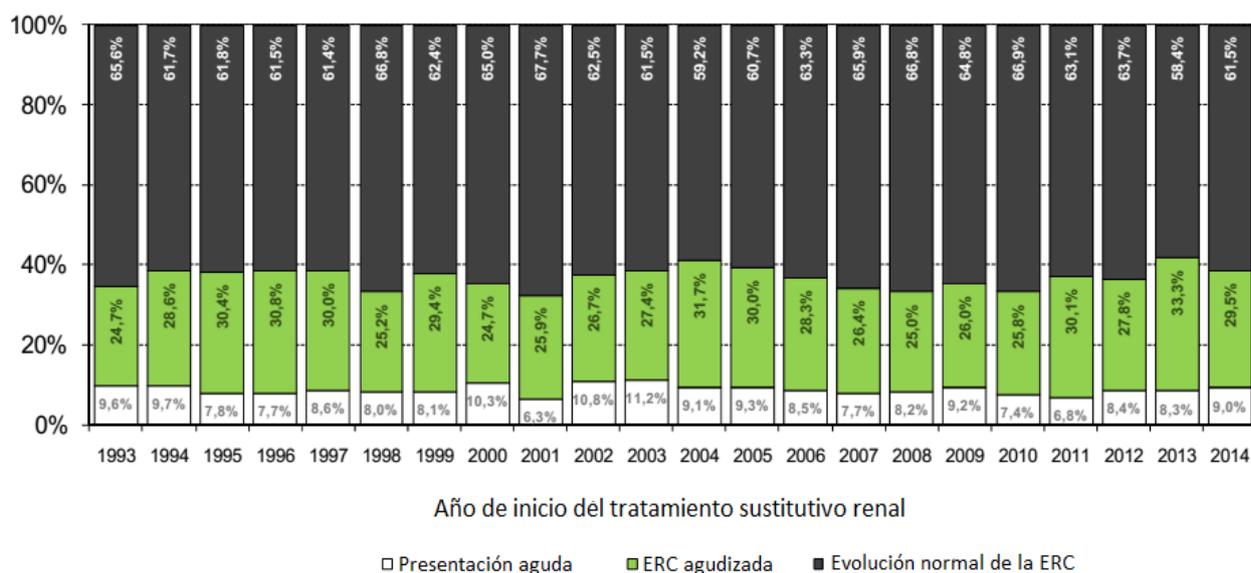


Figura 1.7. Evolución de las casusas de entrada en diálisis (aguda/agudización de ERC/evolución normal de ERC) a lo largo de los últimos 22 años en Cataluña. Como se menciona en el texto, podemos observar un porcentaje más o menos constante de pacientes que inician diálisis de forma no programada por agudización irreversible de su ERC.

Fuente: Registre de malats renales de Catalunya 2014

Como resumen, además de su alta tasa de fracaso, los datos en que se ha basado la superioridad de la FAV provienen en su mayoría de estudios con una población distinta a la actual. Además, en el paciente anciano la elección del acceso vascular es difícil: por un lado, la FAV parece tener más tendencia a fracasar en el paciente anciano, por otro lado, dicha población tiene una elevada tasa de comorbilidades y una elevada mortalidad, por lo que tanto si entran en programa de HD como si no, las ventajas de disponer de una FAV funcional se reducen y por el contrario, se expone al paciente al riesgo de una intervención que aunque sea mínimamente invasiva (según el tipo de FAV) acarrea una serie de riesgos.

Además, varios estudios indican que la supervivencia al comparar FAV e injerto de PTFE es similar, pero mientras que la FAV precisará intervenciones que pueden demorar la entrada en diálisis, el injerto no suele tener complicaciones inmediatas, sino tardías, lo que debe valorarse a la hora de escoger el acceso vascular en esta población.

Por otro lado, aunque los estudios recientes han ratificado la mayor mortalidad del catéter venoso central, esta mortalidad ha disminuido respecto a la hallada en estudios interiores al ajustar por características demográficas y comorbilidades presentes en estos pacientes, indicando que la mortalidad anterior probablemente contendría una serie de sesgos que la artefactuaban (aunque sigue siendo superior a la de la FAV y el injerto de PTFE). Sin embargo, no debemos olvidar el mayor riesgo de infección de este tipo de accesos en comparación con los restantes.

Como resumen de este capítulo podemos decir que, aunque la premisa de que la FAV es el mejor acceso para HD parece mantenerse, tal vez debería matizarse que este beneficio sería para un grupo de pacientes con unas características determinadas, que se hallan pendientes de definir en su totalidad, pero entre las que parece encontrarse la edad. Además, debe tenerse en cuenta la dificultad de lograr una FAV funcional debido a su alta tasa de fracaso, junto con la dificultad de lograr dicho acceso funcional coordinado con un cercano inicio de diálisis, ya que a mayor tiempo de creación de la FAV aumenta el riesgo de fracaso de la misma, que podría aparecer cuando el paciente precise utilizar el acceso y aunque existe la posibilidad de reparar el mismo tanto de forma endovascular como quirúrgica, los estudios muestran que el número de dichas reparaciones es limitado; además, debería tenerse en cuenta que, mientras el paciente no utiliza la FAV para la HD, no recibe ninguno de sus beneficios y se halla expuesto a una serie de riesgos consecuencia de la alteración hemodinámica que supone la creación de dicho acceso. Para aquellos pacientes en los que el riesgo/beneficio de creación de una FAV fuera adverso o dudoso, podría optarse por la creación de un injerto de PTFE, dejando el catéter venoso como última opción de acceso vascular para los pacientes candidatos a HD que tengan contraindicados los dos accesos anteriores, hayan agotado las posibilidades de un acceso vascular nativo o tengan una supervivencia estimada a corto plazo disminuida.

2. FISIOPATOLOGÍA DEL FRACASO DEL ACCESO VASCULAR

Dada la importancia de la fístula arteriovenosa, como se ha remarcado en el capítulo previo, se han realizado numerosos estudios para dilucidar las causas fisiopatológicas del fracaso de la misma.

Estudios realizados a nivel histopatológico sobre muestras de injertos de PTFE trombosados de pacientes humanos mostraron la presencia de hiperplasia intimal o neo-intimal (HNI) en forma de miofibroblastos y células musculares lisas que parecían proceder de la capa media vascular a nivel del segmento de vena nativa y del injerto de PTFE(54). Una posible definición de hiperplasia intimal patológica, apuntada por Van Trich, es aquella que aparece cuando el 20% de las células musculares lisas han migrado de la media a la íntima y han proliferado comprometiendo del 60% al 80% del área intimal (55); esta definición posiblemente necesite reevaluarse en la actualidad debido a los resultados de ciertos ensayos, ya que existe cierta incertidumbre sobre el origen de las células musculares lisas, como comentaremos en un apartado posterior.

Esta hiperplasia intimal provocaría un aumento de la presión intraacceso y una disminución de su flujo sanguíneo, conduciendo a la trombosis del acceso. Un análisis más detallado de los factores implicados en la aparición de la hiperplasia intimal reveló los siguientes(56):

- Proliferación de miofibroblastos/células musculares lisas y migración de las mismas a la neoíntima en la anastomosis y en la zona venosa proximal,
- Angiogénesis en adventicia y neoíntima de la anastomosis y en la zona venosa proximal.
- Macrófagos activos tanto en la adventicia como en el lumen vascular del PTFE con infiltración en los intersticios del mismo.
- Expresión de ciertas citoquinas (factor de crecimiento fibroblástico b (FGFb), factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)) por las células musculares lisas, los microcapilares de neoíntima y adventicia y por macrófagos.
- Presencia de colágeno, fibronectina y tenascina.

Este modelo de hiperplasia intimal fue posteriormente validado en fístulas arteriovenosas por el mismo autor, con hallazgos similares(57). Aunque inicialmente se creyó que la procedencia de las células musculares lisas que invaden la íntima para provocar la hiperplasia intimal provenían de la media, estudios posteriores mostraron que dicho origen no se hallaba tan definido como mencionamos anteriormente(57, 58), pudiendo ser su origen la adventicia o bien células endoteliales circulantes. Recientemente, utilizando un modelo murino, Liang y col. demostraron mediante inmunohistoquímica que en su modelo el 50% de las células musculares lisas parecía proceder de la arteria nutricia, lo que puede añadir una nueva fuente de origen de dichas células en pacientes humanos(59).

La cronología de aparición de estos hallazgos relativos a la HNI en relación con la presencia de fracaso de la fístula arteriovenosa, en concreto en forma de estenosis, fue estudiada en un modelo porcino de PTFE femoral, con toma de muestras histológicas en puntos determinados mediante el sacrificio del animal a lo largo de un mes, mostrando que la HNI a nivel del segmento venoso era progresiva, con presencia de aumento de microvasculatura y del número de células musculares lisas a mayor porcentaje de estenosis, como puede verse en la **Figura 2.1**(60).

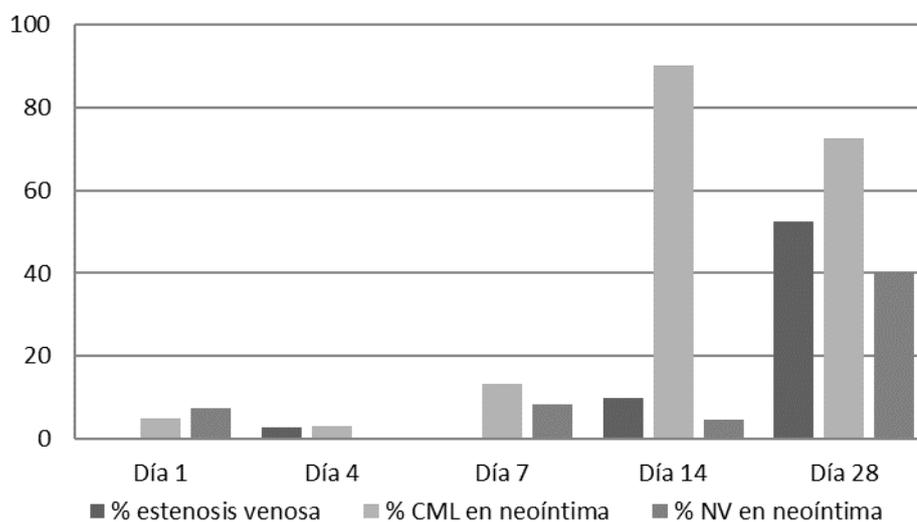


Figura 2.1. Resultados evolutivos del modelo porcino de hiperplasia neointimal y su evolución. **Sólo las medias se hallan representadas.** CLM: células musculares lisas, NV: neovasos.

Adaptado de Kelly y col., *Kidney Int* 2002, 62(6): 2272 – 80.

A pesar de que el origen de la hiperplasia intimal se había atribuido a la migración de células musculares lisas, se desconocían los mecanismos que provocaban dicha migración. Sin embargo, ya se sospechó que la llamada fuerza de cizallamiento o WSS podía hallarse implicada en la génesis de la hiperplasia intimal.

Cuadro 2.1. FUERZAS QUE INTERVIENEN EN LA FÍSTULA ARTERIOVENOSA.

- a) Deformaciones estáticas
 - Circunferencial
 - Radial
 - Longitudinal

- b) Tracciones estáticas
 - 1. Plano normal (**tensión**)
 - Circunferencial compresiva
 - Radial compresiva
 - Longitudinal compresiva

 - 2. Plano tangencial (**fricción**)
 - Circunferencial tangencial
 - Radial tangencial
 - Longitudinal tangencial

Tras la creación de una fístula arteriovenosa, un sistema de baja presión y flujo sanguíneo constante como el sistema venoso normal pasaba a convertirse en un sistema de alta presión y flujo pulsátil. La presencia de un mayor flujo de sangre a nivel venoso provocaba la aparición de una serie de fuerzas, la totalidad de las cuales se detalla en el **Cuadro 2.1**, para reflejar la complejidad mecánica de la fístula. La que más nos interesa es la fuerza de fricción a nivel de la pared vascular (en cualquiera de sus formas), que denominamos WSS (61).

Para entender mejor qué papel juega el WSS en la fístula arteriovenosa reproducimos a continuación la fórmula matemática de cálculo del mismo, que será de ayuda en las posteriores explicaciones:

$$WSS = 4 x \left(\frac{\eta \cdot Q}{\pi \cdot r^3} \right)$$

Como podemos deducir de la ecuación anterior, el WSS (expresado en pascales (Pa) o dynas por centímetro cuadrado (dyn/cm²)) es directamente proporcional al flujo de sangre (Q) que recibe la vena arterializada, e inversamente proporcional a la tercera potencia del radio (r) de dicha vena. La variable η se refiere a la viscosidad de la sangre.

Tras la creación de la fístula, el elevado flujo de sangre que recibe la vena provoca un aumento importante del WSS, junto con una disminución de la viscosidad sanguínea (también debido al flujo elevado). Dicho aumento activa una serie de

mecanismos adaptativos destinados a disminuir dicho WSS, siendo el principal de ellos la vasodilatación venosa, ya que al aumentar el radio se disminuye de forma importante el WSS. Tras activarse dichos mecanismos, el WSS comienza a disminuir hasta estabilizarse en un valor superior al normal (recordemos que la vena ya no se comporta como tal, sino que recibe un flujo arterial con una histología vascular diferente a la de una arteria, por lo que los valores de WSS no deberían ser los basales)(62). Dado que, al unir la arteria a la vena, esencialmente estamos conectando un sistema de alta resistencia a uno de baja resistencia, el flujo arterial hacia la fístula aumenta, lo que también genera un aumento del WSS a nivel arterial, que es compensado por idéntico mecanismo. Esta vasodilatación (tanto arterial como venosa) **depende principalmente de la respuesta endotelial** al WSS, en forma de liberación de óxido nítrico, y en el caso arterial depende también de la fragmentación de la lámina elástica por la liberación de metaloproteinasas (principalmente las metaloproteinasas 2 y 9 (MMP-2 y MMP-9))(61-64). Recientemente, Allon y col. demostraron en su estudio una asociación positiva entre la función endotelial medida por vasodilatación en respuesta a la isquemia a nivel de la arteria humeral, así como la respuesta endotelial a la presencia de vasodilatadores, y la presencia de mayor dilatación y flujo a nivel de la arteria braquial tras 6 semanas de la creación de la FAV(65).

Una elevación demasiado rápida del WSS que no puede ser compensada por los mecanismos anteriores provocará lesión del endotelio, lo que lleva asociado una serie de mecanismos proinflamatorios y protrombóticos que pueden acabar resultando en la aparición de hiperplasia intimal, como se apreció en un modelo de PTFE (66). Por el contrario, un WSS bajo es incapaz de activar los mecanismos de compensación adecuados, asociándose además a un patrón de inflamación y proliferación endotelial, y a la larga provoca la aparición de HNI, siendo éste el mecanismo más frecuente de los dos mencionados(54, 63, 67-71).

Esta asociación entre un bajo valor de WSS y la aparición de HNI se confirmó nuevamente en un modelo porcino de fístula a nivel femoral mediante histología (72) y posteriormente mediante pruebas radiológicas sobre el modelo con cálculo de los valores de WSS (73). Estas conclusiones se han demostrado también en el análisis radiológico de la FAV realizadas en paciente humanos con cálculo del WSS (74-76).

Sin embargo, varios estudios han evidenciado que antes de la creación de la FAV ya existe HNI a nivel arterial (77) y a nivel venoso(78, 79) por mecanismos no conocidos, aunque se postula que la uremia puede ser una de las causas posibles (77, 79). Se ha observado cierta diferencia entre ambas formas de hiperplasia, siendo la hiperplasia intimal previa a la creación del acceso concéntrica, mientras que la que aparece tras la creación del mismo suele ser excéntrica(69, 80). Lee y col., mediante muestras histológicas, demostraron la diferente composición de la HNI pre-fístula comparada con la que se presenta en accesos fracasados (tanto FAV como PTFE) con mayor cantidad de células musculares lisas respecto a la cantidad de miofibroblastos, lo que parece apoyar que su aparición se debe a un proceso diferente(81)(Figura 2.2).

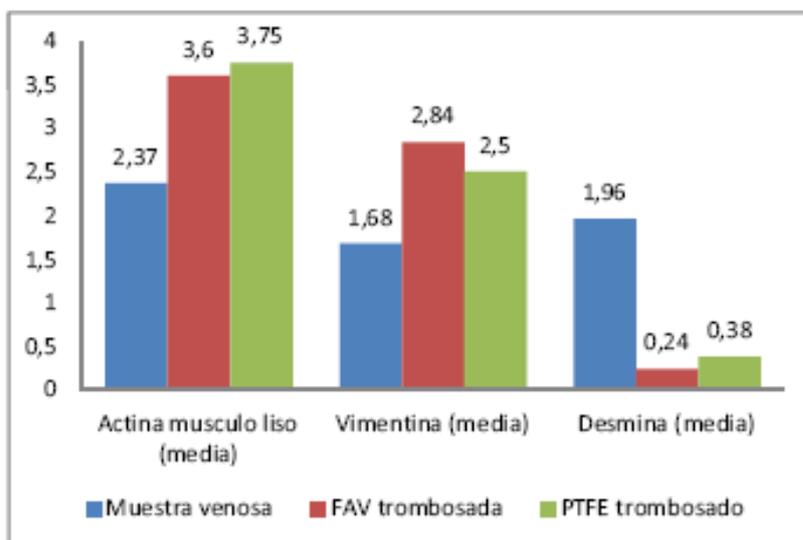


Figura 2.2. Comparación de la composición de hiperplasia intimal entre muestras histológicas venosas antes de la creación del acceso y tras la trombosis del mismo (FAV o PTFE). **Los resultados son la media de diversas muestras,** y las diferencias entre la vena nativa y la trombosis son estadísticamente significativas en todos los casos ($p < 0,001$).

Adaptado de Lee y col., Semin Dialysis 214; 27(3): 303-309.

En un trabajo reciente, Tabbara y col. estudiaron el efecto de esta HNI previa a la creación de la FAV sobre la supervivencia de la misma, mediante muestras histológicas antes y después de la creación de la FAV, sin apreciar diferencias significativas entre aquellos que presentaban mayor o menor hiperplasia intimal previa a la creación de la FAV sobre la supervivencia del acceso. Al estudiar la evolución de la hiperplasia intimal, atribuyeron el crecimiento de la misma a factores hemodinámicos más que a la su presencia previa a la creación del acceso(80).

Los mecanismos por los que el WSS puede mantenerse en niveles bajos, si observamos la ecuación anteriormente mencionada, son un bajo flujo a nivel de la vena arterializada, y/o un diámetro escaso de la misma (lo que se ha denominado ausencia de remodelado). La razón de la presencia de un flujo bajo puede ser debida a un aporte insuficiente de flujo por parte de la arteria nutricia, o bien un bajo flujo

local a nivel de la vena arterializada. Al estudiar más en profundidad el patrón de flujo de la fístula mediante pruebas de imagen, se evidenció que el mismo no era laminar sino turbulento en ciertas zonas, lo que generaba patrones de WSS oscilante, que a su vez generaba zonas con valores bajos de WSS dentro de la fístula (ver **Figura 2.3**), que se correspondían a aquellas zonas donde se había confirmado la presencia de hiperplasia intimal mediante histología en otros estudios(74-76, 78, 82).

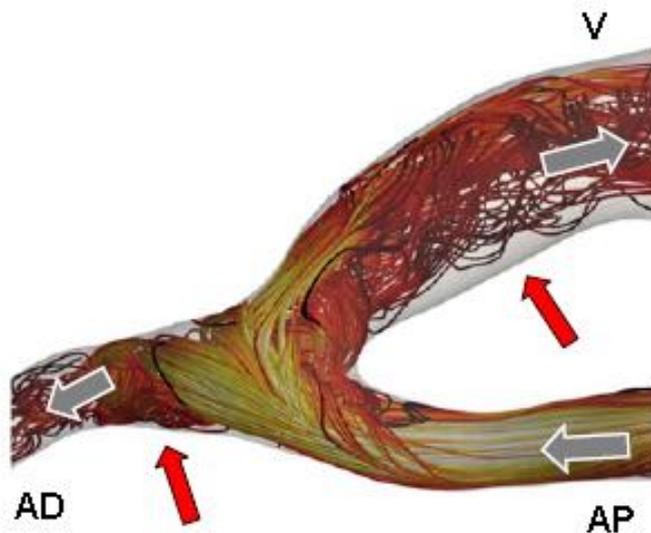


Figura 2.3. Flujo real de una FAV medido por RMN y reconstruido en 3D. Las velocidades oscilan entre 0 (color marrón) y 250 cm/s (amarillo). Las flechas grises indican la dirección del flujo de sangre en arteria y vena, mientras que las flechas rojas indican *shear stress* bajo y oscilante. AP: arteria proximal; AD: arteria distal; V: vena.

Tomado de A. Remuzzi, B. Ene-Iordache
Clin J Am Soc Nephrol 2013; 8: 2186 – 2193.

La aparición de estas zonas de WSS bajo/oscilante debido a la presencia de turbulencia se ha relacionado con el ángulo en el que se realiza la anastomosis entre arteria y vena, observándose que estos patrones de WSS aparecen con más facilidad a mayor grado de angulación de la anastomosis (66, 68, 83). Se ha especulado que la presencia de un flujo turbulento, que provocaría una WSS oscilante, puede ser la causa de la presencia de HNI en zonas características de las FAV, como el arco de la cefálica en las FAV humerocefálicas(84) o el área traspuesta en el caso de las FAV humerobasílicas con trasposición(85).

El otro posible mecanismo para mantener un bajo nivel de WSS es la ausencia de dilatación de arteria y/o vena nutricia, que impediría que el vaso se adaptara a la presencia de HNI mediante dilatación de su luz (78), por falta de activación de los mecanismos de vasodilatación o por la presencia de factores proinflamatorios que generarían disfunción endotelial, impidiendo la respuesta vasodilatadora, lo que provocaría una falta de adecuación de la luz respecto a la hiperplasia intimal, como puede verse en la **Figura 2.4**. Esta hipótesis fue corroborada por un trabajo de

Owens y col., en el que se demostró la relación entre el diámetro arterial con la función endotelial (medida como respuesta vasodilatadora a la isquemia antes de la creación de la FAV)(64). La importancia de la capacidad de remodelado para lograr una fístula funcionante fue corroborado también por el trabajo de Allon y col., mencionado anteriormente(65). En modelos porcinos que han estudiado el efecto de la angulación de la anastomosis sobre el remodelado a mayor curvatura de la anastomosis se observó un remodelado positivo en forma de mayor calibre vascular y mayor flujo(86, 87). Por lo que parece, la angulación se relaciona tanto con factores que pueden hacer fracasar la FAV (WSS bajo) como con factores que pueden favorecer la maduración de la misma (vasodilatación), por lo que el efecto final de la angulación sobre la FAV dependerá del resultado de estas dos tendencias opuestas.

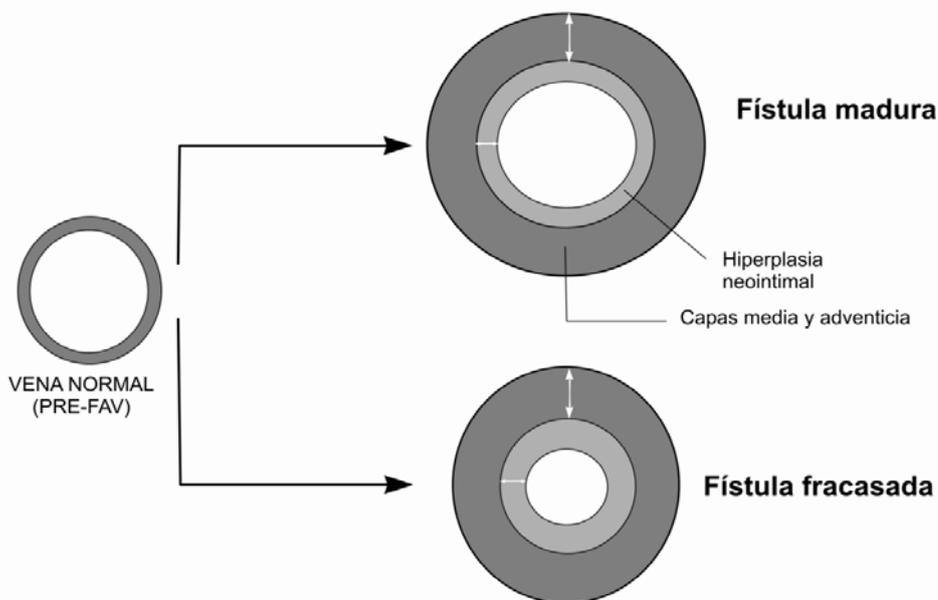


Figura 2.4. El remodelado en la maduración de la FAV. Tras la creación de la FAV, a pesar de la aparición de hiperplasia intimal, la FAV puede madurar si se produce vasodilatación, lo que acaba inhibiendo la generación de hiperplasia intimal, al estabilizarse el *shear stress*. En caso de que no exista vasodilatación, la hiperplasia intimal continúa progresando, lo que junto a la ausencia de vasodilatación provoca una disminución de la luz vascular.

Adaptado de Lee y col. Adv Chronic Kidney Dis 2009 16(5): 329 – 338.

Además de lo expuesto anteriormente, debe tenerse en cuenta que la presencia de uremia en el paciente genera un estado proinflamatorio, con elevación de moléculas inflamatorias como PDGF, FGFb, factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$), factor de crecimiento tumoral beta ($TGF\beta$), factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1) o

interleuquina 6 (IL-6) entre otras moléculas(70, 71, 88) que puede interferir con la capacidad vasodilatadora. Este mecanismo también parece implicado en la aparición de HNI, según un trabajo de Lee y col. (89), confirmado en modelos murinos con y sin enfermedad renal crónica a los que se les realizó una fístula carótido-yugular, en los que se observó una mayor presencia de HNI en aquellos animales afectados de ERC (90, 91). Juncos y col., en su modelo murino de fístula arteriovenosa, hallaron una asociación estadísticamente significativa entre el factor quimiotáctico de monocitos 1 (MCP-1) y la supervivencia del acceso (los animales *knock-out* para MCP-1 presentaron una supervivencia del acceso significativamente mayor), sin poder relacionar PDFG, TGFβ1, IL-6, IL-10, osteopontina, MMP-2 o MMP-9 con el fracaso de la FAV(92). Cabe aclarar que el papel de las metaloproteinasas sobre la maduración de la FAV parece ser dual: si bien son necesarias para la fragmentación de la lámina interna necesaria para la maduración de la FAV (como comentábamos anteriormente), en otros trabajos se han relacionado con el fracaso de la FAV a través de un remodelado de la matriz (principalmente en respuesta a la hipoxia y a la inadecuada producción de óxido nítrico)(70, 71). Se especula con la posibilidad de que alteraciones en la hemooxigenasa-1 (HO-1) haga derivar la acción de MMP-2 y MMP-9 hacia un papel más proinflamatorio y prooxidante, facilitando la proliferación y migración de las células musculares lisas(93).

Además de los mecanismos anteriormente mencionados, puede existir un papel no definido de progenitores de célula muscular lisa o endoteliales procedentes de la médula ósea. Las células progenitoras endoteliales (EPC) procedentes de la médula ósea se asientan en los lugares donde se ha producido una lesión endotelial, y dado que no hay una definición universal de qué marcadores definen a dichas células, su estudio sobre el papel que pueden jugar en la fisiopatología del fracaso de la fístula es difícil. Rotmans y col. intentaron tapizar un injerto de PTFE con dicha células mediante su recubrimiento con anticuerpos anti-CD34, con el postulado de que dicho recubrimiento evitaría la aparición de HNI, observando el efecto contrario en un modelo porcino, ofreciendo como explicación de este efecto que las células endoteliales son totipotenciales, pudiendo diferenciarse a células musculares lisas por influencia de factores de crecimiento y hemodinámicos(94). En un estudio realizado recientemente por Wu y col. en pacientes humanos tanto en diálisis como en pre-diálisis, con identificación de los progenitores de células endoteliales como CD34+ / CD34+ KDR+ / CD34+ KDR+ CD133+ observaron una reestenosis del acceso

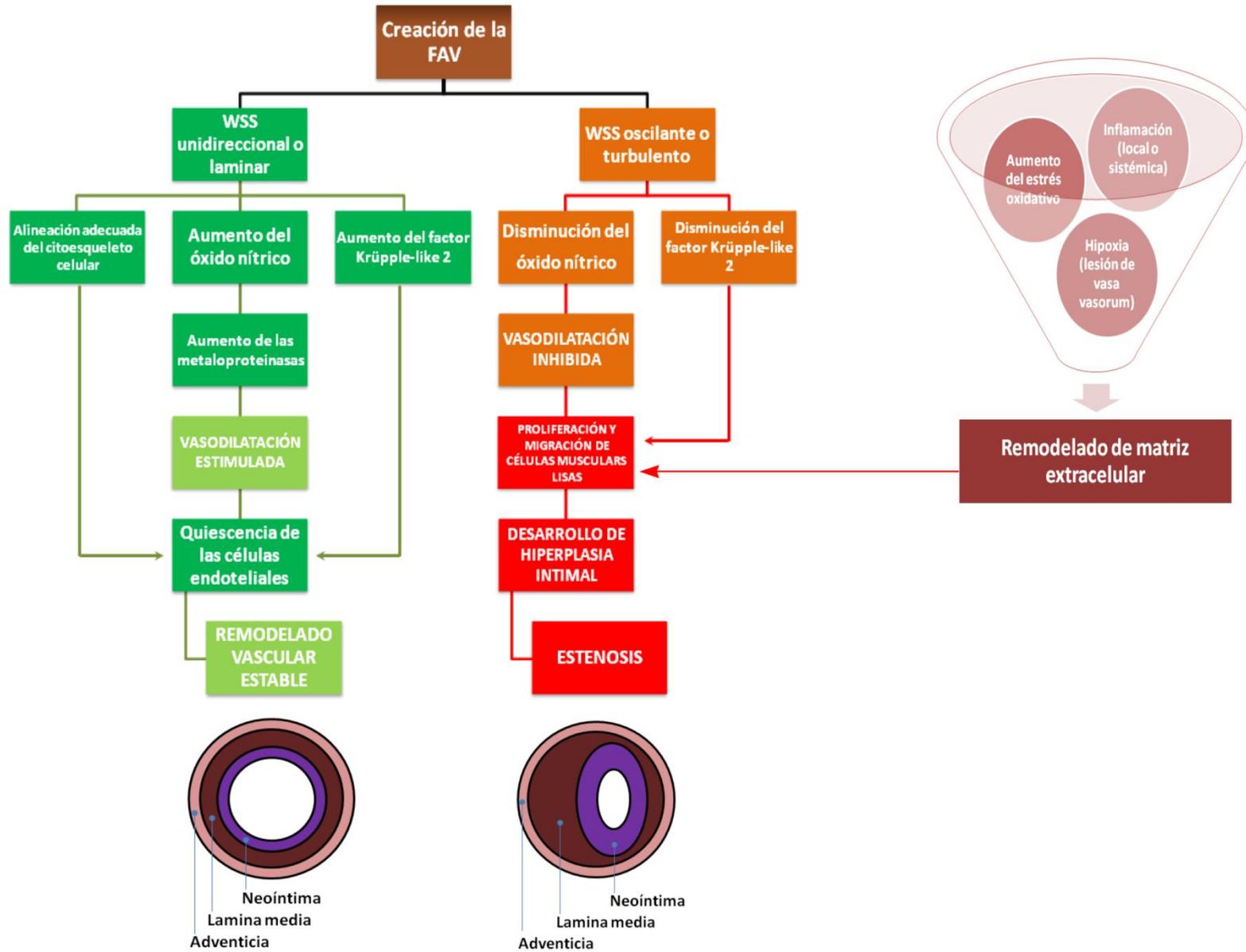
vascular y menor supervivencia a 3 y 6 meses en aquellos pacientes con menores valores de EPC, aunque no pudieron establecer una relación causal entre los valores de EPC y la reestenosis (95).

Finalmente, se ha estudiado la relación de posibles marcadores genéticos relacionados con la inflamación o el estrés oxidativo con la presencia de disfunción endotelial. Roy-Chaudhury comentó esta posibilidad en un artículo de revisión en 2007, donde menciona los primeros trabajos que relacionaron el fracaso del acceso con polimorfismos de las moléculas TGF β y metilentetrahidrofluorato reductasa (MTHFR) (69). Campos especuló con los posibles mecanismos de regulación/inhibición genéticos que podrían intervenir sobre los genes implicados en el fracaso de la FAV (96). De forma más concreta, Kirmizis realizó un repaso de posibles alteraciones genéticas que podrían impactar sobre la supervivencia de la fístula, destacando: alteraciones en los genes de la coagulación con efecto protrombótico, mutaciones en el gen de MTHFR (que provoca hiperhomocisteinemia), mutaciones en el TGF β y mutaciones en el gen Klotho (97). En una revisión de posibles factores genéticos que pudieran afectar a la supervivencia de la FAV, Lee los subdividió en diversas categorías: a) relacionados con la inflamación como la IL-10, TNF α (98) o TGF β (99), b) relacionados con la función endotelial como la MTHFR(100) y la producción de óxido nítrico(101) y c) relacionados con el estrés oxidativo como Klotho(102), hemooxigenasa 1(HO-1)(103) y ciertas metaloproteinasas(104). En el estudio más completo relacionado con genética y fracaso de la fístula hasta la fecha, Verschuren y col. estudiaron el efecto sobre el fracaso de la fístula de polimorfismos genéticos sobre 26 genes relacionados con la disfunción endotelial, los factores de crecimiento celulares (incluyendo los receptores de TGF β), la inflamación (IL-6 y TNF α entre otros), la coagulación y el metabolismo fosfocálcico (que incluía Klotho) sobre 479 pacientes incidentes con ERC y FAV confeccionada, hallando únicamente dos mutaciones con relación estadísticamente: gen de la proteína relacionada con el receptor de la lipoproteína de baja densidad 1 (LDL-1) (forma AA) y en el factor V Leyden (forma GA); no se estudió la MTHFR(105).

Para resumir este apartado, podemos decir que la HNI (generada por migración de células musculares lisas desde uno o varios puntos de origen) que se presenta tras la creación de una FAV aparece principalmente en puntos de la misma que presentan

un WSS bajo u oscilante. Este WSS bajo / oscilante puede ser debido a factores hemodinámicos de la FAV y/o a disfunción del endotelio (lo que interfiere con el mecanismo de vasodilatación adaptativo necesario para genera una FAV madura), siendo ésta debida a su vez a un estado inflamatorio (debido a la ERC del paciente o gravado por ésta) o a mecanismos de hipoxia (como la lesión de los *vasa vasorum* que irrigan el vaso y que puede producirse durante el acto quirúrgico de creación de la FAV). El papel de posibles alteraciones genéticas en los mecanismos mencionados anteriormente o del papel de las EPC en la HNI se halla en fase de estudio.

Para finalizar este capítulo, en la página siguiente se incluye un esquema donde se hallan reflejados de forma sucinta los principales factores que intervienen tanto en que la FAV sea exitosa como a que presente estenosis o falta de maduración. Como explicación complementaria, el factor Krüppel-like 2 es una molécula que actúa a nivel de la pared vascular provocando la liberación de moléculas vasoactivas, la quiescencia celular y la disminución de ciertas moléculas inflamatorias como MCP-1 e IL-8(71, 106).



Adaptado de Brahmhatt y col., *Kidney Int* 2016, 89(2): pág. 309. WSS: *wall shear stress*.

3. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA DISFUNCIÓN DE LA FÍSTULA ARTERIOVENOSA

En las páginas anteriores hemos estudiado los factores fisiopatológicos que parecen conducir al fracaso de la FAV. Sin embargo, entre los diversos estudios que han estudiado factores de riesgo en relación al fracaso de la FAV, son escasos los que han intentado establecer una relación entre dicho fracaso y la presencia de biomarcadores que señalarían directa o indirectamente a la fisiopatología del acceso. Muchos de los ensayos clínicos realizados han intentado relacionar el fracaso del acceso con variables anatómicas, demográficas o con otras patologías crónicas cuya vinculación con el esquema fisiopatológico no se halla esclarecida. A continuación repasaremos algunos de las diversas variables que se han estudiado en relación a la disfunción de la FAV.

3.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS.

Son varios los estudios que han intentado establecer un vínculo entre la presencia de una o varias variables demográficas (como edad o género) y un mayor riesgo de disfunción futura de la FAV. Entre las más estudiadas se hallan la edad, el género, la presencia o no de diabetes mellitus o la presencia de una o varias patologías de índole cardiovascular (insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, vasculopatía periférica), que veremos en detalle a continuación.

- **Edad.**

Una de las variables más estudiadas, con resultados diversos. En su análisis univariado de factores de riesgo en relación con el fracaso de la FAV, Kallman y col. no hallaron relación entre la disfunción y edad ≥ 59 años(107). Sus resultados fueron corroborados por Ravani y col. en un estudio posterior(108). Al estudiar factores de riesgo para las FAV radiocefálicas y humerocefálicas en pacientes incidentes, Wang no encontró que la edad tuviera una asociación significativa con el fracaso de cualquiera de los dos tipos de acceso(109). En el estudio llevado a cabo por Weale y col., en que la edad se subdividió en diversas categorías (< 65 años, $65 - 79$ años y ≥ 80 años) no se apreciaron diferencias entre los diversos grupos en relación al fracaso de la fístula, tanto radiocefálicas como humerocefálicas(110), siendo su resultado corroborado por un nuevo estudio realizado por Morsy y col., nuevamente con la edad repartida en diversas

categorías y sin hallar diferencias en la supervivencia de la FAV entre ellas(111). Al estudiar en concreto el grupo de pacientes octogenarios o de mayor edad, Vachharajani no observó efecto de la edad de la supervivencia del acceso(112). En su estudio sobre factores de riesgo de fracaso de la FAV en población asiática, Renaud no observó relación entre la edad y la presencia de disfunción de la FAV(113). En su estudio de complicaciones de las fístulas en población de edad ≥ 75 años, Borzumati observó una buena supervivencia de la FAV en este grupo de edad (71% supervivencia a 2 años)(114), corroborando su observación un nuevo estudio realizado por Watorek y col. en pacientes octogenarios o de mayor edad (supervivencia del 81.5% de las fístulas a los 2 años)(115). En un estudio reciente, Bashar y col., al estudiar diversas variables demográficas en relación al fracaso del acceso, tampoco hallaron asociación del mismo con la edad(116).

Sin embargo, a pesar de los estudios con resultado negativo mencionados anteriormente, hay varios estudios que sí asocian una peor evolución de la FAV en pacientes de mayor edad. En el estudio realizado por Feldman y col. sobre factores demográficos y riesgo de fracaso de FAV, la edad se asoció a un mayor riesgo de fracaso del acceso tanto en el análisis univariado como en el multivariado(117). En su estudio sobre la presencia de hiperplasia intimal en la arteria radial previa a la confección de la FAV, Kim observó que la presencia de una mayor hiperplasia intimal (y por lo tanto de mayor riesgo de fracaso de la FAV) se asociaba a una mayor edad(77). Ravani y col., en su estudio prospectivo y multicéntrico de la presencia de comorbilidades y su asociación con la supervivencia del acceso, hallaron relación con la edad en el análisis univariado, pero no en el multivariado(118). En su propuesta de ecuación para la creación de un *score* de riesgo de fracaso de FAV, Lok y col. incorporaron como variable la edad ≥ 65 años (al resultar significativa tanto en el análisis univariado como multivariado), entre otras(119). En un metaanálisis de factores de riesgo de disfunción de las FAV radiocefálicas, se apreció una menor supervivencia de dicho tipo de FAV en el paciente anciano(120). Un resultado similar fue obtenido por Richardson y col., mostrando las FAV realizadas en pacientes con edad ≥ 70 años una supervivencia del 50% comparada con una supervivencia del 75% en aquellos pacientes de edad inferior ($p < 0.01$) al

finalizar el seguimiento(121), volviéndose a presentar dicho resultado en el ensayo realizado por Bosanquet y col. para realizar una nueva ecuación de cálculo de *score* de riesgo de fracaso de FAV, siendo en esta ocasión factor de riesgo una edad > 73 años(122). En su estudio de una cohorte de 195.756 pacientes incidentes que iniciaron diálisis ambulatoria, Lilly y col. volvieron a encontrar que la edad era un factor de riesgo de fracaso del acceso(123). Por último, en el estudio más reciente realizado por Olsha y col. en pacientes octogenarios o de mayor edad, se apreció una supervivencia primaria del acceso vascular de 23% a los 3 años de seguimiento(124).

Estos resultados discordantes pueden explicarse debido a que la mayoría de los estudios mencionados son retrospectivos, y sus poblaciones algo heterogéneas: algunos estudios sólo permiten aquellos pacientes candidatos a un primer acceso, con una nueva división entre los que permiten que el paciente se halle en diálisis y aquellos que sólo estudian población en pre-diálisis, mientras que otros permiten la presencia de catéteres tunelizados (como acceso para diálisis o acceso puente hasta maduración de una FAV), la definición de edad avanzada o anciana varía entre los diferentes estudios, por citar algunas diferencias poblacionales. Además, en algunos estudios se ha realizado mapeo vascular prequirúrgico para la planificación del acceso, mientras que dicha exploración no se ha realizado en otros.

Además, existe otro dilema con la población de edad avanzada (principalmente si tomamos como definición una edad ≥ 75 años) en relación a la creación de una posible FAV para diálisis: a) la dificultad en la maduración del acceso y b) la supervivencia del paciente, como se comentó previamente en el apartado 1.7 y que aquí comentaremos en más detalle. En su estudio realizado con 209.622 pacientes, O'Hare ya observó que los pacientes de mayor edad (≥ 85 años) afectados de ERC grados 3 – 5 presentaban una tendencia a estabilizar su función renal o bien ésta decrecía muy lentamente, por lo que el riesgo de muerte del paciente era mayor que el de su entrada en tratamiento sustitutivo renal (incluso tras ajustar por etnia, género y varias comorbilidades)(125). Este efecto fue confirmado en un estudio posterior realizado por Xi y col., en que el riesgo de morir para el grupo de pacientes con edad ≥ 85 años era del 41%, respecto a un

17% de riesgo de entrar en diálisis(126). Además de mostrar una menor supervivencia de su acceso vascular en aquellos pacientes con edad ≥ 70 años, Richardson halló en su estudio una mortalidad del 48% para este grupo de pacientes(121). Acorde con las cifras anteriores, Vachharajani halló en su grupo de estudio con edad ≥ 80 años una mortalidad del 30.6% en los pacientes en pre-diálisis, con una mortalidad del 57.5% tras la entrada de estos pacientes en HD, junto con una maduración prolongada del acceso vascular que hizo necesaria la colocación de catéteres tunelizados de forma transitoria(112). Borzumati halló similares resultados en su estudio, a pesar de ser una muestra algo reducida de pacientes con edad ≥ 75 años, presentando un 60% de mortalidad a los 2 años(114). A la vista de estos datos, que volvieron a confirmarse en su estudio (un 32.6% de los pacientes con edad ≥ 70 años no llegó a precisar tratamiento sustitutivo, observando nuevamente el mayor riesgo de muerte del paciente antes que su entrada en HD en el grupo con edad ≥ 85 años) junto a las dificultades de maduración de la FAV en el anciano, Lee y col. aconsejaron la utilización de injertos de PTFE preferentemente a la FAV en este grupo de edad por su inmediata permeabilidad y su escaso tiempo de espera para su punción desde su colocación(127). Esta recomendación se ajusta al resultado hallado en un grupo de 115.425 pacientes incidentes candidatos a una primera FAV, donde DeSilva encontró que en el grupo de edad ≥ 80 años la mortalidad entre aquellos pacientes que recibían una FAV y aquellos que recibían un injerto de PTFE era la misma, lo que para él era indicativo del escaso beneficio que podría suponer una FAV en este grupo de pacientes, sobre todo por las elevadas tasas de disfunción de la misma (53.5%)(45).

Como resumen, podemos decir que no está claro que la edad sea un factor de riesgo para el posible fracaso de una FAV, ya que los resultados de los estudios son discordantes debido a diferentes razones que ya se mencionaron con anterioridad. Además, en caso de pacientes con edad muy avanzada, su probabilidad de morir sin necesidad de llegar a precisar tratamiento sustitutivo parece ser bastante elevada, por lo que se debería valorar de forma individual el riesgo/beneficio de la creación de una FAV no sólo según la edad, sino también teniendo en cuenta las comorbilidades que presenta el paciente, así como su estado funcional.

- **Género.**

Una situación similar a la edad se presenta al evaluar el género del paciente en relación a un posible fracaso de su fístula. En su estudio, Miller y col. ya observaron un menor número de fístulas adecuadas para diálisis en mujeres, junto con un menor calibre arterial en mujeres que en hombres (el calibre venoso era similar en ambos grupos)(128). Hernandez presentó el mismo resultado en su estudio, con una menor supervivencia del acceso ligada al género femenino(129). En su estudio de posibles factores predictores de fracaso en la población asiática con edad ≥ 65 años, Renaud halló en este grupo de población que el sexo femenino era un factor de riesgo para la falta de maduración de la FAV(113), confirmándose este resultado en un estudio más reciente sobre el momento más adecuado de creación de una FAV en población de edad ≥ 70 años, existiendo una diferencia significativa en el porcentaje de FAV funcionantes entre hombres y mujeres (61% vs 47%, $p < 0.001$)(130). En su estudio, Wang halló en su grupo de FAV radiocefálicas el género masculino como única variable relacionada con el éxito tras un análisis multivariable(109). Sus resultados fueron confirmados en población no asiática por Weale y col., que hallaron que el género femenino fue la única variable asociada a mayor riesgo de fracaso de FAV radiocefálicas(110). Posteriormente, el grupo de Lilly halló nuevamente una asociación entre género femenino como factor asociado al fracaso de la FAV en su numerosa cohorte de pacientes, entre otras variables(123). En un estudio reciente, aunque retrospectivo y con menor número de pacientes, el género femenino nuevamente fue la única variable asociada a falta de maduración del acceso vascular(116).

Nuevamente encontramos estudios en los que el género femenino no se asoció a mayor riesgo de disfunción de la FAV aunque se observa una falta de estudios recientes, a diferencia de los que muestran que el género femenino es un factor de riesgo. En el estudio realizado por el grupo de Kalman, el género no fue predictor del éxito o fracaso del acceso vascular(107), confirmándose este resultado en un estudio posterior orientado específicamente a estudiar la posible asociación entre género femenino y disfunción del acceso(131). En su estudio prospectivo y multicéntrico, ya mencionado anteriormente, Feldman y col. no hallaron que el género fuera una variable que influyera en la maduración de la

FAV(117) . En el estudio realizado para detectar posibles factores de fracaso precoz o de imposibilidad de uso de la FAV, Ravani y col. no vieron asociación con el género(108). Finalmente, en un estudio destinado a detectar factores que influyeran en la disfunción de FAV radiocefálica, no se halló una asociación significativa con el género(122).

Como resumen podemos decir que, aunque parece haber una ligera mayor proporción de estudios que indicarían que el género femenino es un factor de riesgo, el hecho de que muchos de ellos sean retrospectivos y no dispongan de información anatómica por ecografía vascular o medidas intraoperatorias para descartar un diámetro vascular menor como factor de confusión resta solidez a sus conclusiones, por lo que no parece que podamos establecer una afirmación sólida respecto al sexo.

- **Diabetes mellitus.**

La diabetes mellitus como factor de riesgo para el fracaso del acceso vascular presenta una situación similar a las anteriores. Kallman ya halló en su estudio que la ausencia de diabetes mellitus iba asociada a una mayor supervivencia de la FAV(107), que posteriormente fue corroborado por el trabajo de Hernandez y col.(129), mientras que Kim y col. hallaron que la hiperplasia intimal a nivel de la arteria radial, que se asociaba a un mayor fracaso de la FAV, era superior en los pacientes afectados de diabetes mellitus(77). Más recientemente, en una importante cohorte de pacientes que realizaron su primera diálisis por FAV una de las variables de riesgo de fracaso de la misma fue la diabetes mellitus(123). Por último, en un grupo de pacientes con edad ≥ 70 años, Hod y col. observaron mejores resultados en pacientes no diabéticos respecto a diabéticos (51 vs 59%, $p < 0.001$)(130).

Sin embargo, posteriormente al trabajo de Kalman, Sedlacek y col. en su estudio dirigido a estudiar el efecto del mapeo vascular entre pacientes diabéticos y no diabéticos, no halló diferencias en su anatomía vascular o en la supervivencia del acceso(132). En el trabajo de Feldman no se observó que la presencia de diabetes se hallara relacionada con el fracaso de la FAV(117). En su trabajo sobre la presencia de FAV no útiles y de fracaso precoz, Ravani corroboró los resultados anteriores al no encontrar que la presencia de diabetes mellitus se

relacionara con la disfunción de la FAV. En el estudio de factores de fracaso sobre FAV radiocefálicas, Bosanquet no halló que la diabetes mellitus tuviera relación con el mencionado fracaso(122). En el estudio de Olsha realizado en pacientes con edad ≥ 80 años, no hubo relación entre el fracaso del acceso y la presencia de diabetes mellitus(124). Por último, en el reciente trabajo realizado por Bashar nuevamente no hubo relación entre diabetes mellitus y la disfunción del acceso(116).

Aunque parece que la situación de la diabetes mellitus se asemeja a la de las anteriores variables, la discrepancia entre estudios puede deberse no sólo que varios fueran retrospectivos y al diferente planteamiento de los mismos, sino que no hubo distinción entre la presencia de la enfermedad y la de afectación de órganos diana asociadas a la misma, lo que indicaría un mayor grado de afectación sistémica por la enfermedad y más posibilidades de afectación del árbol vascular, que podrían ser los causantes del fracaso de la FAV.

- **Patología cardiovascular.**

Como hemos mencionado al inicio del capítulo la patología cardiovascular comprende la afectación por una o más de las siguientes patologías: insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y vasculopatía periférica.

Varios trabajos han estudiado la posible relación de la presencia de una o más de estas patologías en el fracaso de la FAV. En el trabajo de Feldman, se halló relación entre la presencia de enfermedad cardiovascular y fracaso de la FAV en el modelo multivariable(117). Este resultado se vio corroborado posteriormente en el trabajo de Ravani y col., apareciendo nuevamente asociación entre la patología cardiovascular y la disfunción del acceso en el modelo multivariable(108). En su ecuación de cálculo de un *score* de riesgo de fracaso de una FAV, Lok y col. incluyeron la presencia de vasculopatía periférica como variable significativa, aunque la presencia de patología cerebrovascular o insuficiencia cardíaca no mostraron significación(119). En un trabajo más reciente realizado con un elevado número de pacientes, se hallaron como variables de riesgo la presencia de vasculopatía periférica y de insuficiencia cardíaca(123). En un nuevo estudio, realizado en pacientes con edad ≥ 70 años,

la presencia de insuficiencia cardíaca se asoció a peores resultados en la supervivencia de la FAV(130).

Si embargo, otros trabajos no han hallado asociación entre la presencia de este grupo de patologías y el fracaso de la fístula: el grupo de Bosanquet, en su estudio de FAV radiocefálicas, no halló relación entre la presencia de cardiopatía isquémica o vasculopatía periférica con la disfunción del acceso. En el estudio realizado por Bashar y col. tampoco se evidenció asociación entre la presencia de vasculopatía periférica o cardiopatía isquémica con el fracaso del acceso(116), resultado que corroboró un nuevo estudio realizado más recientemente(133).

Como resumen del apartado, podemos decir que la presencia de patología cardiovascular presenta el mismo problema que las anteriores variables mencionadas, al apoyarse en estudios retrospectivos, y además por la presencia de dos variables de estudio diferentes: como conjunto en forma de patología cardiovascular, o al estudiar cada patología que compone el grupo por separado.

3.2. VARIABLES RELACIONADAS CON LA ANATOMÍA VASCULAR

Naturalmente, para la creación de una FAV con éxito la anatomía vascular tanto a nivel arterial como venoso es importante. En su estudio, Malovrh observó una mayor supervivencia en el grupo de FAV cuyo diámetro arterial era > 1.5 mm(134), cuyo resultado fue coincidente con un estudio anterior realizado por Wong y col., que halló que diámetros arteriales < 1.6 mm se relacionaba con un 100% de fracasos de la FAV creada(135). El resultado de ambos estudios se vio confirmado por un nuevo estudio prospectivo realizado posteriormente por Parmar y col., que observó mayor número de trombosis inmediata en el grupo de FAV cuya arteria tenía un diámetro < 1.5 mm(136), y por Schinstock y col., cuyo estudio retrospectivo mostró una relación entre el diámetro de la arteria antes de la confección de la FAV y el fracaso de la misma (tanto en análisis univariado como multivariado)(137). En su estudio de población asiática, Nakata y col. hallaron una menor supervivencia en el grupo de FAV que presentaban un diámetro arterial < 2 mm, que se mantuvo al realizar un análisis multivariable (138). En cuanto al diámetro venoso, en un estudio realizado por Mendes, éste comprobó que las FAV que presentaban mayor supervivencia eran aquellas cuyo diámetro venoso inicial era ≥ 2 mm(139), corroborado posteriormente

por un estudio reciente, que observó un resultado similar: un mayor diámetro venoso disminuía el riesgo de fallo de maduración y mejoraba la supervivencia de la FAV, entre otras variables(140). Un metaanálisis realizado por Glass y col. que intentaba encontrar diámetros *cut-off* arterial y venoso para conseguir una FAV útil para diálisis dio como resultado unos diámetros arteriales y venosos de 2 mm como mínimo(141), coincidiendo el metaanálisis reciente realizado por Kordzadeh (limitado a las FAV radiocefálicas) con los anteriores diámetros (con una evidencia 2b en la escala NICE)(142).

Un mejor conocimiento de la anatomía vascular se consigue mediante la realización de una ecografía de la extremidad superior candidata a realizar la FAV, además de ser la mejor forma de medir el diámetro tanto arterial como venoso. Esta exploración, conocida como mapeo vascular, permitiría elegir la extremidad y el tipo de fístula (a nivel radial o humeral) con más garantías de éxito, tras descartar vasos de pequeño tamaño o con presencia de trombosis, así como la presencia de colaterales importantes que limitarían el flujo de la vena, además de permitir descubrir vasos aptos para la creación de una FAV no detectables mediante la exploración física. En un estudio comparativo entre exploración física comparada con exploración física complementada con mapeo vascular, Silva halló que las FAV de este último grupo mostraban una mejor supervivencia a 2 años, con una buena concordancia entre el diámetro vascular medido por ecografía y el medido de forma intraoperatoria, además de hallar en un 53% de casos venas aptas para la creación de la FAV que no eran visibles por exploración física(143). En un estudio posterior realizado por Allon y col. se produjo un aumento en el número de FAV tanto en número global como en aquellas finalmente útiles para HD tras la incorporación del mapeo vascular como exploración preoperatoria(144), coincidiendo este resultado con el obtenido por un estudio realizado más recientemente por Kakkos y col., que confirmaron un aumento en el número de FAV realizadas tras la incorporación de la ecografía, con un mayor porcentaje de maduración de las FAV al compararlas con las realizadas únicamente por exploración física(145). Ilhan también observó un aumento en el número de FAV realizadas y una mejor supervivencia de las mismas a 6 meses, con el uso de mapeo vascular prequirúrgico, además de observar que en un 34.9% de casos se cambió el tipo de acceso programado tras conocer los resultados de la ecografía(146), siendo éste una cifra similar a la hallada en un estudio anterior realizado por Robbin, hallando éste tanto un aumento en el número de FAV realizadas (de 32% a 58%)

como un cambio en el tipo de acceso planificado (31% de casos)(147). En un estudio aleatorizado entre exploración física y exploración física complementada con mapeo vascular, Mihmanli y col. hallaron una mayor tasa de fracaso de FAV en el primer grupo por trombosis venosas antiguas, así como un menor flujo en las FAV creadas en este grupo(148). En un nuevo estudio clínico realizado por Malovrh y col, realizado con complemento de mapeo vascular, se observó que la exploración física no detectaba en un 50% de casos venas de calibre apto para la creación de FAV(149). Los resultados de los estudios anteriormente descritos se vieron corroborados por un estudio realizado por Karakayali, de carácter retrospectivo, y que incluía FAV y PTFE en que comparaba nuevamente la exploración física aislada con la exploración física complementada con mapeo vascular ecográfico, hallando en este último grupo un mayor porcentaje de FAV funcionantes y con mejor supervivencia a 1 año(150).

Sin embargo, otros estudios no coinciden con los hallazgos anteriormente descritos. El estudio realizado por Wong y citado anteriormente no halló relación entre fracaso de la FAV y diámetro venoso (aunque los diámetros venosos mínimos fueron > 2 mm, lo que podría explicar la falta de relación)(135). En el estudio también citado anteriormente de Malovrh, éste indicó que a pesar de mostrar un diámetro arterial ≤ 1.5 mm, un 45% de las FAV creadas con dicho diámetro fueron funcionantes(134). El estudio anteriormente referenciado de Allon y col. no halló relación entre el diámetro vascular y el éxito o fracaso de la FAV(144). En cuanto a la utilidad del mapeo ecográfico en la creación de FAV, aunque Patel y col. hallaron en su estudio que el mapeo vascular ecográfico permitía aumentar el número de FAV, no hallaron relación entre diámetro venoso y maduración de la FAV (aunque nuevamente, los diámetros fueron ≥ 2.5 mm)(151). En dos estudios retrospectivos separados, no se observaron diferencias significativas entre los diámetros vasculares y la maduración de la FAV(152) o un mayor número de FAV útiles para diálisis entre la exploración física aislada y la complementada con el uso de la ecografía(153). En la revisión sistemática realizada por Wong y col, en la que sólo se incluyeron ensayos clínicos randomizados, y que nuevamente comparó la utilidad de la ecografía como complemento de la exploración física, no hubo diferencias significativas entre ambas técnicas y aunque los autores remarcaron la limitación de las diferentes definiciones adecuadas de cuándo un vaso era apto para la creación de una FAV, también indicaron que no disponían de suficiente evidencia para recomendar el uso

sistemático de la ecografía(154). En la revisión sobre el tema realizada por Bashar, el autor concluía que por el momento, el papel de la ecografía en la creación de las fístulas de diálisis no se halla completamente definido(155), y además en un estudio realizado por Nursal que comparó la presencia de una exploración física **favorable** con la complementación de la misma por ecografía, no halló diferencias en el fracaso de la FAV de forma inmediata o al año(156). En dos estudios recientes prospectivos randomizados que exploran nuevamente el tema, no hubo diferencias en el porcentaje de FAV fracasadas al comparar la exploración física con la exploración física complementada por ecografía(157, 158).

Como resumen, podría decirse que, aunque la ecografía complementaria a la exploración física ha mostrado que puede aumentar el número de FAV al mejorar la detección de problemas venosos que pueden pasar inadvertidos a la exploración física, así como hallar venas aptas para la creación de FAV que no son evidentes durante la exploración física, su papel en la supervivencia de la FAV no se halla claramente definido. Otro punto a destacar es que no hay un diámetro óptimo definido para la creación de una FAV, sólo hay diámetros mínimos recomendados. Como comentaré en la siguiente sección, aunque el diámetro vascular puede ser importante para la creación de una FAV, existen parámetros de la funcionalidad vascular que pueden compensar parcialmente la presencia de un diámetro inicial disminuido y lograr que una FAV sea adecuada para diálisis, lo que justificaría la discrepancia de resultados entre los estudios en lo referente al diámetro.

3.3. VARIABLES RELACIONADAS CON LA FUNCIONALIDAD VASCULAR Y FACTORES INTRAOPERATORIOS DE LA FAV

Si recordamos lo comentado en el capítulo de fisiopatología, la remodelación vascular juega un papel importante en la generación de una FAV que sea adecuada para diálisis. Para que tal remodelación se produzca, precisa que arteria y vena presenten una adecuada capacidad de vasodilatación. Si los vasos disponen de un buen mecanismo de vasodilatación, una FAV puede ser funcional a pesar de partir de un diámetro vascular inferior al considerado adecuado. Este mecanismo probablemente sea la explicación de la posibilidad de realizar FAV en pacientes pediátricos con una supervivencia de la misma similar a la del adulto a pesar de un menor diámetro vascular(159). En un estudio realizado por Owens y col. se halló una relación entre la presencia de una función endotelial preservada y la capacidad de

vasodilatación arterial, aunque no estudia la relación entre la presencia de remodelación y supervivencia del acceso vascular(64). Kheda y col., en su modelo para predecir el flujo de la FAV basado en el diámetro vascular, hallaron que los diámetros mínimos recomendados en las guías obtenían un flujo insuficiente en su modelo (155 ml/min), lo que de forma indirecta indica que debe producirse una vasodilatación posterior a la creación de la FAV para conseguir los flujos de sangre observados en las FAV que no presentan disfunción(160).

Una medida indirecta de esta adaptación mediante remodelado podría ser la medición del flujo intraoperatorio tras la creación de la anastomosis, ya que podría ser indicativo de si los vasos utilizados en la creación de la FAV podrán acomodar el flujo necesario para el funcionamiento de la misma. Johnson y col. comprobaron que aquellas FAV que presentaban un flujo intraoperatorio < 320 ml/min (tras corrección por edad, sexo, raza, y presencia de diabetes mellitus) presentaban peor supervivencia primaria y secundaria comparada con las que presentaban flujos superiores(161). Un posterior estudio de Won y col. realizado en FAV radiocefálicas presentó un resultado similar: aquellas FAV con flujos < 160 ml/min presentaba peor supervivencia que las de flujo mayor, y el 100% de las FAV con flujo < 70 ml/min se trombosaron al mes de su creación(162). Un análisis más reciente presentó los mismos resultados, a pesar de no haber diferencias demográficas o preoperatorias entre el grupo de FAV funcionantes y el de inmaduras(163).

Otra forma de intentar evaluar la remodelación es la medición de la capacidad de vasodilatación vascular (principalmente a nivel arterial) consistente en realizar una maniobra de hiperemia, provocada por el cierre del puño durante 3 minutos con posterior apertura del mismo; en caso de hallarse preservada la vasodilatación arterial, el patrón trifásico presente por ecografía Doppler pasará a ser bifásico. Malovrh comprobó que, según los resultados de realizar esta prueba en el estudio preoperatorio (presente/ausente), la supervivencia de la FAV realizada variaba siendo mejor en el grupo con vasodilatación preservada(134). En un nuevo estudio realizado por el mismo autor, en el que analizó la capacidad de vasodilatación arterial y venosa, constató nuevamente que en caso de hallarse la vasodilatación preservada (aumento de flujo arterial y del índice de resistencia tras la hiperemia, cambio de tamaño venoso con la compresión) la supervivencia de la fístula era superior a las 24 h de su creación que en caso de no estarlo(149). Sin embargo, los

resultados del estudio realizado posteriormente por Peterson y col. fueron discordantes con lo expuesto anteriormente, al no hallar relación entre los parámetros de vasodilatación arterial secundaria a la hiperemia y la maduración de la FAV(164). Otros estudios se han centrado en la capacidad de distensión venosa para acomodar el importante flujo que procede de la arteria mediante la variación de diámetro venoso medido por ecografía al colocar un torniquete en la parte más proximal de la vena o bien por pletismografía, hallando relación entre la distensibilidad venosa y el resultado de la FAV(165, 166). También se ha medido dicha distensibilidad de forma indirecta durante el acto quirúrgico al intentar aumentar el calibre venoso mediante dilatadores, observando que la presencia de un mayor calibre venoso tras la aplicación de dicha actuación se relacionaba con la supervivencia de la FAV, manteniéndose como variable independiente en el modelo multivariable(167). Recientemente se ha publicado un estudio que analiza el efecto de la vasodilatación arterial mediante isquemia transitoria por compresión de la arteria humeral y posteriormente por la administración de nitroglicerina, así como la capacidad de distensión venosa por pletismografía, siendo la capacidad de vasodilatación arterial una variable significativa en relación al aumento de diámetro arterial de la FAV y al aumento de flujo en la FAV a las 6 semanas, sin existir relación entre la distensión venosa y la supervivencia de la FAV(65).

Un aspecto relacionado con la capacidad de remodelación es la presencia alteraciones a nivel histológico que podrían limitar la capacidad de vasodilatación. Los estudios de medición del aumento de grosor de la íntima-media en la arteria candidata a la creación de FAV debido a la enfermedad renal crónica utilizando ecografía y realizados en población asiática comprobaron que la presencia de un grosor de íntima-media elevado ($> 500 \mu\text{m}$) se asociaba a una mayor proporción de fracasos en la FAV, y que este aumento se correlacionaba con un menor diámetro arterial, así como con una mayor rigidez vascular y con la presencia de hiperplasia neointimal(168, 169). En un estudio similar realizado por Allon y col., utilizando muestras histológicas vasculares y sin presentar diferencias en los calibres vasculares entre FAV maduras y no maduras, no hallaron relación entre la presencia de fibrosis medial, incluso considerando los casos de fibrosis medial severa, con la falta de maduración de la FAV(170). Un estudio más reciente realizado por Shiu y col. nuevamente con muestras histológicas vasculares sí halló relación entre la presencia de fibrosis medial a nivel arterial y supervivencia del acceso, pero de forma

aparentemente paradójica: aquellos pacientes que mostraban mayor grado de fibrosis medial **arterial** presentaban mayores calibres arteriales y mayor flujo en la FAV, aduciendo los autores que el colágeno se relaciona con la regulación de las células musculares lisas y con un flujo del acceso más estable (no tan pulsátil), entre otras razones para justificar este hallazgo; no se observó ninguna relación entre fibrosis medial y supervivencia del acceso a nivel **venoso**(171). Allon realizó un estudio más amplio que el citado anteriormente en fecha posterior, en esta ocasión centrándose en la presencia de hiperplasia neointimal venosa previa (en forma de estenosis) a la FAV, sin observar diferencias entre dicha presencia y la maduración de la FAV en la supervivencia primaria, pero sí se apreció que según el tipo de FAV (radiocefálica o humerocefálica) la presencia de estenosis conducía a un mayor o menor porcentaje de FAV no maduras(172). Estos resultados son similares a los obtenidos por el estudio de Tabbara, mencionados en el apartado de fisiopatología(80).

Otro aspecto que influye en la capacidad de remodelado vascular es la técnica quirúrgica empleada en la creación de la FAV. Si durante la misma los vasos sufren lesiones importantes, es probable que se produzca una hipertrofia neointimal por hipoxia secundaria que provoque que la FAV fracase. La importancia de los factores operatorios en la supervivencia de la FAV, que a menudo no se tienen en cuenta, fue remarcada en un editorial reciente, donde se enumeraban algunas variables quirúrgicas que podrían contribuir al fracaso de la FAV: tipo de anastomosis empleada (en la actualidad, prácticamente todas las anastomosis son término-laterales), características observadas de la pared vascular durante la cirugía, longitud de la anastomosis, posible torsión de los vasos y presencia de espasmos vascular durante la intervención, entre otros(173). En un estudio realizado sobre población pediátrica de a aplicación de microcirugía en la creación de FAV, Bourquelot y col. presentaba un excelente resultado inmediato y a largo plazo (85% supervivencia a 2 años), coincidiendo con el resultado obtenido por otros autores en esta población aplicando la mencionada técnica, debido a la casi atraumática intervención sobre los vasos(174, 175). En un estudio realizado en adultos para la creación de FAV radiocefálicas utilizando esta técnica quirúrgica Pirozzi halló una baja prevalencia de fallo precoz (14%) a pesar de utilizar diámetros vasculares de diámetro < 2 mm y una supervivencia al año similar a la obtenida por métodos quirúrgicos y tamaño vascular convencionales(176). En un estudio reciente realizado con un pequeño número de pacientes para la creación de una FAV usando una técnica quirúrgica llamada No-

Touch y utilizando en ocasiones diámetros vasculares < 2 mm, se obtuvo una supervivencia inmediata del 85%, y al año de 54% sin diferencias en supervivencia al comparar aquellos con vasos adecuados (≥ 2 mm) de aquellos con vasos de tamaño inferior(177). Aunque parte del éxito de estos resultados puede deberse a la técnica quirúrgica, es posible que otra variable fuese la capacidad de remodelación vascular para poder dilatarse.

Relacionado con lo anterior, el ángulo en el que se realiza la anastomosis también ha demostrado que influye en conseguir que una FAV sea útil para diálisis. Al simular diversos ángulos de la anastomosis (30° , 45° , 60° y 90°), se observó que a medida que aumentaba la angulación el WSS y la turbulencia iban igualmente en aumento, por lo que los autores se decantan por la creación de anastomosis con ángulos en torno a 30° para evitar dichas complicaciones(83).

Recientemente, un estudio prospectivo ha relacionado el tipo de anestesia usado (local vs regional) en la intervención quirúrgica con la supervivencia del acceso, hallando mejores resultados de supervivencia con la utilización de anestesia regional independiente del tipo de FAV creada, que los autores han relacionado con el aumento del calibre vascular que tiene lugar al utilizar dicha anestesia a nivel arterial y venoso, lo que a nivel técnico facilita la creación del acceso, además de generar un mayor flujo inmediato tras la anastomosis, mejorar la compliancia venosa (aspectos todos ellos ya mencionados en párrafos previos) y disminuir la pulsatilidad(178).

Un aspecto evidente relacionado con el acto operatorio y con la supervivencia del acceso es la experiencia del cirujano(179). Un análisis de los datos del estudio DOPPS mostró que en caso de escasa experiencia quirúrgica (en forma de número de FAV realizadas) fuera escasa (< 25 procedimientos) aumentaba el número de fracasos en las FAV creadas(180). El estudio realizado por Prischl y col. ya mostró la importancia del cirujano, al observar que el riesgo de fracaso de la FAV oscilaba entre cirujanos, siendo en ocasiones factor de riesgo y en otras factor protector (HR de 0.65 a 2.21)(181). Sin embargo, en un estudio posterior al anterior no se observó que la presencia de diferentes cirujanos fuera un factor de riesgo para el fracaso del acceso(182). O'Hare y col. demostraron que la poca experiencia (en forma de pocos procedimientos realizados al año) fue un factor importante para la supervivencia de la FAV(183). En un estudio retrospectivo, donde se comparaba la creación de FAV por cirujanos experimentados *versus* residentes supervisados no encontró diferencias

en la supervivencia primaria o secundaria entre ambos grupos(184). Este resultado fue corroborado en un estudio posterior, que observó el mismo resultado(185). Un estudio reciente prospectivo volvió a presentar los mismos resultados(186). Incluso al comparar las diferentes especialidades quirúrgicas que pueden realizar una FAV no se hallaron diferencias en la supervivencia de la misma, aunque sí se relacionaron con la supervivencia la percepción del cirujano del resultado de la FAV o la dificultad en la creación de la misma (por motivos anatómicos o técnicos)(187). Mi opinión es que la razón de las discrepancias entre los primeros estudios y los posteriores radica en dos factores: el grado de experiencia (con suficiente experiencia, incluso un residente o un cirujano de otra especialidad pueden crear FAV adecuadas) y la dedicación a su creación (una posible interpretación del estudio de O'Hare es que la razón de que algunos cirujanos realicen pocos accesos vasculares al año pueda deberse a una falta de interés por el mismo).

Como resumen de este apartado, podemos decir que existen factores relacionados con la funcionalidad vascular (en concreto con su capacidad de remodelación), con la técnica quirúrgica empleada y con la experiencia del cirujano que se relacionan con el éxito o fracaso del acceso. Sin embargo, no hay un consenso sobre la mejor manera de evaluar la capacidad de remodelación vascular precia a la cirugía, como parece indicar el resultado de los diferentes estudios, y hay escasos estudios que analicen el impacto de técnicas quirúrgicas menos agresivas sobre la supervivencia de la FAV, por lo que sus resultados deben tomarse con precaución. En cuanto a la presencia de alteraciones vasculares previas a la creación de la FAV y su papel en la supervivencia de la misma, debemos especificar a qué tipo de alteración nos referimos: aunque parece que la presencia de HNI previa a la creación de la FAV no parece tener un impacto sobre la supervivencia de la misma, hay resultados contradictorios en lo referente a la fibrosis media y sólo hay un estudio en referencia al aumento del grosor íntima-media arterial y la supervivencia del acceso vascular, por lo que no es posible extraer conclusiones en referencia a estas dos últimas alteraciones.

3.4. VARIABLES RELACIONADAS CON LA CALCIFICACIÓN VASCULAR

Aunque estas variables podrían haberse mencionado en cualquiera de los dos apartados anteriores, he creído conveniente comentarlas aparte debido al interés

creciente que está apareciendo al estudiar este tema en relación a la supervivencia del acceso vascular.

Un análisis detallado de los mecanismos que intervienen en la calcificación vascular escapa al objetivo del presente trabajo, pero puede observarse un resumen en la **Figura 3.1** reproducida a continuación.

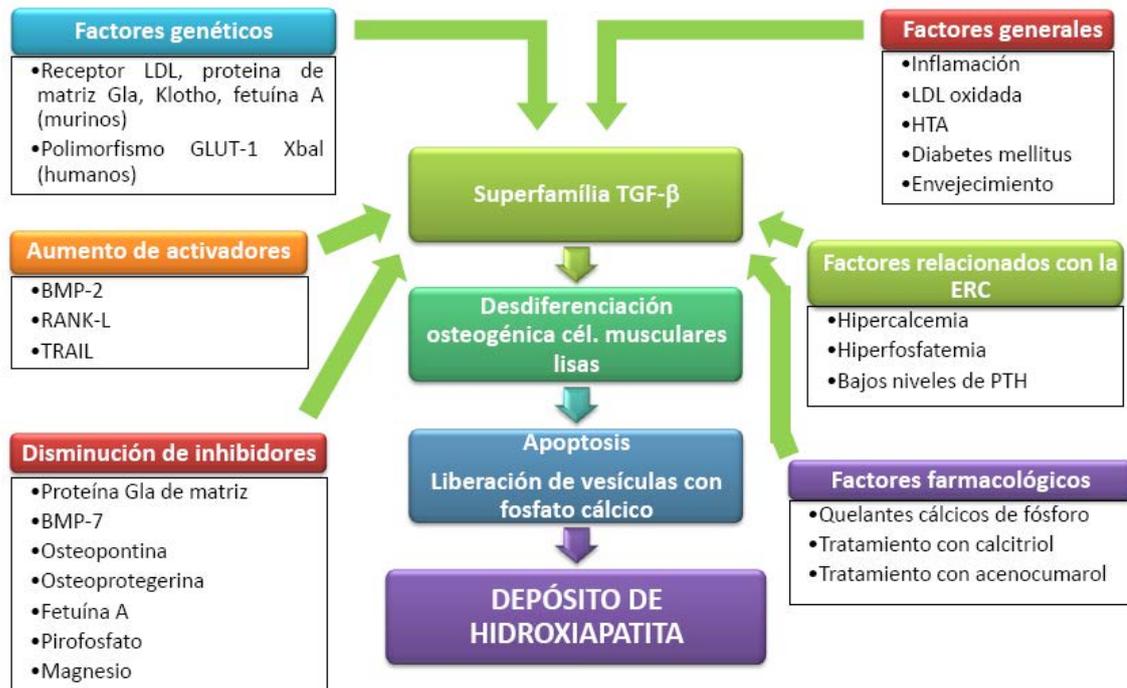


Figura 3.1. Esquema resumen de los diversos mecanismos que intervienen en la calcificación vascular (en forma de depósito de hidroxapatita).
 Adaptado de Ossareh, S. (2011). "Vascular calcification in chronic kidney disease: mechanisms and clinical implications." Iran J Kidney Dis 5(5): 285-299.

La rigidez vascular se caracteriza por un aumento de la fibrosis, una disminución de las fibras elásticas y la presencia de calcificaciones en las paredes vasculares, provocando una falta de distensibilidad vascular que genera un aumento de la presión arterial sistólica y una disminución de la presión arterial diastólica, provocando éstas a su vez hipertrofia ventricular izquierda y disminución de la perfusión coronaria junto con un aumento en la demanda de oxígeno(188). La presencia de rigidez arterial (en forma de aumento de la velocidad de onda de pulso y presión de pulso) ya fue demostrada en pacientes en HD en el estudio realizado por London y col., aunque sólo evidenció tendencia a la presencia de mayor calcificación aórtica en estos pacientes(189), pero un trabajo posterior demostró relación significativa entre

la presencia de calcificaciones aórticas y la rigidez arterial, independientemente de edad y presión arterial(190). Posteriormente, Blacher y col. demostraron que el aumento de la rigidez arterial medido por velocidad de onda de pulso en estos pacientes se asociaba a un aumento en la mortalidad global y cardiovascular(191). Esta rigidez arterial es particularmente severa en los pacientes en HD, como demostró el trabajo realizado por Konnings y col. al comparar la rigidez arterial de pacientes afectos de ERC, aquellos en diálisis peritoneal y aquellos en HD(192). La aparición de rigidez arterial no precisa de que el paciente se halle en diálisis, ya que la propia ERC también provoca un aumento en la rigidez vascular, como demostró el trabajo de Sorace y col. al comparar pacientes afectos de ERC con voluntarios sanos, como puede verse en la **Figura 3.2** al estudiar la diferentes categorías de elasticidad arterial(193). Además de con la calcificación, la rigidez vascular se ha relacionado con la disfunción endotelial, como demostraron Kopek y col. al hallar una relación inversa entre velocidad de onda de pulso y función endotelial (medida por dilatación de arteria humeral por isquemia) en pacientes con aterosclerosis avanzada(194).

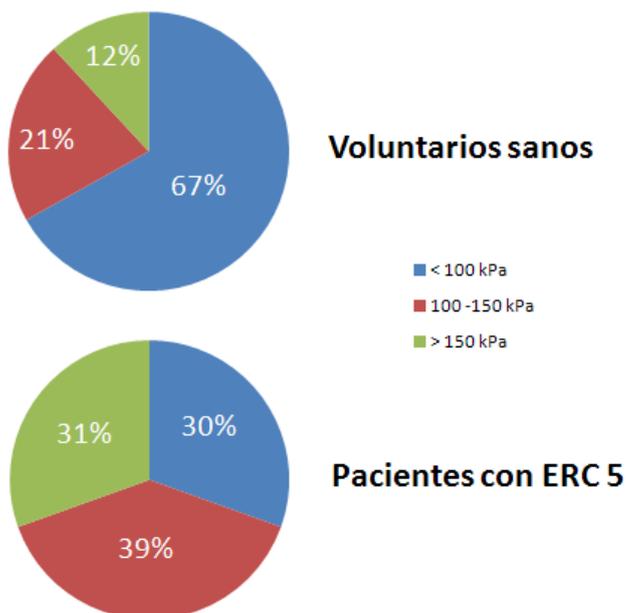


Figura 3.2. Comparación del componente elástico arterial (medido de kPa) entre voluntarios sanos y pacientes afectos de ERC estadio 5. Como puede apreciarse, los pacientes afectos de ERC presentan una mayor rigidez (en forma de mayores proporciones en las categorías de valores superiores).

Adaptado de Sorace A. G. et al. J Ultrasound Med 2012, 31(10): 1581-1588.

La rigidez arterial puede provocar una disminución en la supervivencia de la FAV, según mostraron Kheda y col. en su estudio, donde aquellas arterias con mayor presencia de rigidez generaban mayor riesgo de falta de maduración de la FAV a pesar de que el diámetro vascular entre FAV maduras y no maduras fue similar, siendo dichos diámetros superiores a los valores mínimos recomendados. Tras subdividir la presencia de rigidez en grandes y pequeñas arterias, sólo la rigidez que

implicaba pequeñas arterias fue significativa en el modelo multivariable(160). Sin embargo, en el trabajo más reciente que trata la rigidez arterial (medida tanto por VOP como por vasodilatación arterial medida por isquemia) en relación a la trombosis precoz del acceso (< 30 días desde la creación del mismo) los autores hallaron relación entre la presencia de trombosis y aquellos pacientes con **menor** VOP y **mayor** capacidad de vasodilatación ante la isquemia (lo que sugeriría menor grado de rigidez), señalando los autores que los mecanismos que conducen a la trombosis precoz podrían ser diferentes a los de la trombosis tardía, interviniendo más la presencia de factores anatómicos como el diámetro vascular en el primer grupo(187).

Tras establecer que la rigidez arterial comprende la calcificación vascular, vamos a estudiar más detalladamente esta última. Existe una relación inversa entre el grado de calcificación vascular (medido mediante velocidad de la onda de pulso) y el grado de filtrado glomerular estimado en un modelo multivariable(195), un resultado confirmado por el trabajo de Briet y col. al comparar pacientes afectos de ERC con pacientes hipertensos y normotensos(196), lo que explicaría que a medida que el paciente se aproxima a la diálisis las calcificaciones vasculares van en aumento, manifestándose en forma de aumento de la velocidad de onda de pulso. Histológicamente, la calcificación vascular en estos pacientes se localiza principalmente en la capa media (arteriosclerosis) con una prevalencia del 36.7%, aunque también puede verse afectada la capa íntima (aterosclerosis) o ambas pero en menor porcentaje(197). En el estudio retrospectivo llevado a cabo por Persik y col. la prevalencia de dichas calcificaciones varió en función del nivel arterial al que se estudiaban (23% de media a nivel humeral y 32.5% de media a nivel radial) aunque sin diferencias estadísticamente significativas(198). En su revisión sobre la calcificación, Floege y Ketteler describieron posibles factores relacionados con la misma, resumiendo diversos estudios previos: edad, tiempo en diálisis, presencia de diabetes mellitus, alteraciones del metabolismo fosfocálcico (en relación a valores de calcio, fósforo y parathormona (PTH)), lipoproteína a, valores elevados de PCR y homocisteína(199), aunque otros estudios posteriores han presentado resultados conflictivos respecto a las variables mencionadas(197, 200). En cuanto a los posibles mecanismos moleculares relacionados con la calcificación, se hallan resumidos en la **Tabla 3.1.**

Molécula	Posible papel en la calcificación vascular	Relación en la ERC y/o la calcificación vascular
Fetuína A	Inhibidor	Disminuída en ERC
Albúmina	Inhibidor	Disminuída en ERC
Proteína Gla	Desconocido	Resultados conflictivos en relación a la calcificación
Osteoprotegerina	Desconocido	Aumentada en la ERC y la calcificación vascular
RANKL	Inductor	Aumentada en ERC
FGF-23	Inhibidor	Aumentada en ERC
BMP-2	Inductor	Aumentada en ERC
BMP-7	Inhibidor	Desconocida
Osteopontina	Inhibidor	Aumentada en ERC, resultados conflictivos en a calcificación vascular
Fosfatasa alcalina ósea	Desconocido	Aumentada en ERC, resultados conflictivos en calcificación vascular
Calcio	Inductor	Aumentado en ERC
Fósforo	Inductor	Aumentado en ERC y calcificación vascular
Magnesio	Inhibidor	Relación inversa con calcificación vascular
PTH	Inductor/inhibidor	Aumenta el calcio y regula el recambio óseo, efecto directo en células musculare lisas
Vitamina D	Inductor/inhibidor	Aumenta la absorción intestinal de calcio y fósforo, reduce la migración y proliferación de células musculares lisas, antiinflamatorio

Tabla 1. Factores bioquímicos relacionados con la calcificación vascular. RANKL: ligando de receptor activador para el factor nuclear kappa B, FGF-23: factor de crecimiento fibroblástico 23, BMP-2: proteína morfogenética ósea 2, BMP-7: proteína morfogenética ósea 7.

Adaptado de Schoppet et al "Exploring the biology of vascular calcification in chronic kidney disease: what's circulating?" *Kidney Int* 2008, 73(4): 384-390.

Algunos de estos factores han podido ser relacionados más directamente con la calcificación y rigidez vasculares, como pueden ser la fetuína A, la osteoprotegerina y el ratio osteoprotegerina/fetuína; en el trabajo realizado por Talib y col. en pacientes en HD(201), sus autores mostraron la relación de la osteoprotegerina y la fetuína con la calcificación vascular en pacientes afectados de DM, confirmandose este resultado en estudios posteriores (202, 203), y Kim y col. confirmaron la relación entre calcificación y ratio osteoprotegerina/fetuína en pacientes en HD(204). Además, Kim y col. demostraron en su estudio prospectivo que los niveles de osteoprotegerina y el ratio osteoprotegerina/fetuína eran variables independientes relacionadas con la estenosis de la FAV en un modelo multivariable(205). Por otra parte, en un reciente estudio que analizó la relación entre los valores de FGF-23 y la presencia de calcificaciones, no se halló relación entre ambos(206). En el trabajo realizado por Rosenberg y col., que intentaba relacionar el fracaso del acceso con las alteraciones del metabolismo óseomineral presentes en la ERC, no se observó asociación entre las alteraciones de los valores de calcio, fósforo, producto fósfo-cálcico y PTH con el fracaso de la FAV(207).

En artículos posteriores, se ha estudiado más concretamente la presencia de calcificaciones vasculares en relación al fracaso de la FAV, como hicieron Allon y col. en su trabajo con muestras histológicas tomadas en el momento de crear la FAV, sin hallar en este caso relación entre la presencia de rigidez arterial (en forma de fibrosis medial severa) y presencia de microcalcificaciones con la falta de maduración posterior de la FAV, aunque la muestra era de pequeño tamaño (n=50) (170), realizando el mismo autor un estudio posterior con un mayor tamaño muestral pero sin hallar nuevamente relación entre la presencia de calcificaciones (a nivel histológico o por radiología simple) en la supervivencia del acceso en forma de falta de maduración o estenosis(208). En el trabajo realizado por Kim y col., en que estudiaron la presencia de calcificaciones (detectadas mediante radiología simple e histología) en el acceso vascular en relación a la presencia de rigidez arterial y la capacidad de remodelación vascular (mediante la vasodilatación arterial por isquemia), hallaron relación entre la presencia de calcificaciones (cuya prevalencia fue del 55.4%) y rigidez arterial pero no entre éstas y la remodelación aunque la mayor parte de sus pacientes eran diabéticos y se hallaban en HD, lo que podría haber influido en los resultados(209). Esta relación fue confirmada por el trabajo de Georgiadis y col. (con detección de las calcificaciones mediante radiología simple), mostrando aquellos pacientes con presencia de calcificaciones menor supervivencia de la FAV, con diámetros vasculares similares(210), y por Jankovich y col. en un estudio aparte en población prevalente en HD(211). Recientemente, un nuevo estudio sobre el impacto de la presencia de calcificaciones arteriales detectadas por histología sobre la supervivencia de la FAV ha mostrado asociación entre ambas variables, mostrando una menor supervivencia aquellos pacientes con presencia de microcalcificaciones(212).

Se ha estudiado poco la presencia calcificaciones venosas previas a la creación del acceso. En un estudio realizado por Lee y col. sobre muestras histológicas, se halló una prevalencia de calcificación del 33%, sugiriendo los autores que dicha calcificación podría ser un posible impedimento para la vasodilatación venosa necesaria para una FAV funcionante e indicando que desconocían la fisiopatología del proceso de calcificación venoso previo a la creación de una FAV(213), pero no se ha analizado el papel de dichas calcificaciones sobre la supervivencia de la FAV.

Aunque parece que el papel de la calcificación vascular a nivel arterial sobre la supervivencia del acceso no se halla bien establecido, se ha estudiado el posible papel de la vitamina D sobre la supervivencia del acceso tanto por su papel en la calcificación vascular como por sus propiedades pleiotrópicas (antiinflamatorias, vasodilatadoras, antitrombóticas, efecto sobre proliferación de células musculares lisas, etc.). Dos estudios demostraron que la suplementación con vitamina D mejoró las propiedades elásticas arteriales en población sin ERC(214, 215). En población con ERC, los valores de vitamina D bajos demostraron hallarse también relacionados con mayor rigidez arterial (en forma de vasodilatación mediada por isquemia disminuida) tras ajustar por posibles variables confusoras en un modelo multivariable(216), presentando una relación inversa con la VOP en un estudio diferente aparecido posteriormente(217). Tras esos resultados, se estudió el efecto de la suplementación con vitamina D a dosis elevadas (300.000 UI separadas 8 semanas) en pacientes afectados de ERC, con escasas alteraciones adversas en el metabolismo fosfocálcico y con mejoría de la vasodilatación mediada por isquemia y de marcadores de disfunción endotelial (ICAM-1, VCAM-1, factor von Willebrand)(218). También se ha estudiado el efecto del déficit de vitamina D sobre el acceso vascular, mostrando peor supervivencia de la FAV aquellos pacientes con niveles más bajos de vitamina D(219). Por estos resultados se realizó un estudio randomizado reciente con altas dosis de vitamina D (200.000 UI semanales durante 3 semanas) realizado en pacientes en HD para valorar el efecto de la repleción de los niveles de vitamina D sobre la supervivencia del acceso vascular, nuevamente sin apreciar alteraciones significativas en el metabolismo óseomineral, sin hallar relación entre la maduración de la FAV y los niveles inicial o final de vitamina D(220). Un estudio posterior, retrospectivo y con un 41.8% de pacientes con niveles de vitamina D < 25 ng/ml, halló relación entre niveles iniciales de vitamina D y supervivencia del acceso, así como que el hecho de recibir tratamiento a dosis altas (50.000 UI semanales) fue una variable significativa en relación al fracaso de la FAV(221). En un estudio más reciente, se halló que el tratamiento con cualquier análogo de vitamina D se asociaba a una mejor supervivencia de la FAV, aunque finalmente en el análisis multivariable sólo resultó significativo el tratamiento con colecalciferol(207). Finalmente, en un estudio piloto con prótesis de PTFE y administración local de vitamina D en zonas de reestenosis se producía un descenso en número de las mismas en aquellos pacientes tratados(222).

Para resumir este apartado, podemos decir que los pacientes con ERC presentan un mayor grado de calcificación vascular que empeora al iniciar diálisis, lo que incluye una mayor prevalencia de calcificaciones arteriales e incluso venosas, que también aumentan al iniciar TSR. Se ha estudiado el papel concreto de las calcificaciones sobre la supervivencia de la FAV, con resultado dispar a nivel arterial: los estudios histológicos no han hallado relación entre ambas, pero los estudios radiológicos de calcificación sí han confirmado una peor supervivencia del acceso. La presencia de calcificaciones a nivel venoso influye sobre la supervivencia de la FAV es por ahora una incógnita, dada la ausencia de estudios al respecto. De la diversidad de moléculas que interviene en el fenómeno de la calcificación, algunas de ellas han demostrado guardar relación con el fracaso de la FAV, aunque no así otras. Finalmente, en varios estudios que han utilizado dosis elevadas de vitamina D como tratamiento de reposición por déficit de la misma o por su efecto pleiotrópico (buscando mejorar la distensibilidad vascular) han mostrado resultados discordantes sobre el papel de dicha intervención sobre la supervivencia del acceso, probablemente por la heterogeneidad de los fármacos empleados en los diversos estudios.

3.5. VARIABLES RELACIONADAS CON LA OBESIDAD Y EL SÍNDROME METABÓLICO

La presencia de obesidad (índice de masa corporal o $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) en los países industrializados es un problema de salud importante, por su prevalencia en ascenso (en España se calcula que es del 21.6% en la población de 18 a 65 años, según el estudio ENPE)(223) y por sus consecuencias sobre la salud con el aumento asociado de las siguientes patologías: patología cardiovascular, diabetes mellitus 2, osteoartritis, hipertensión, neoplasias (útero, vesícula biliar, mama, colon) (224, 225).

La obesidad ha sido un obstáculo para la creación de FAV, debido a que un aumento del tejido adiposo provoca que sea difícil caracterizar las venas por exploración física para la creación de las mismas, como se evidenció en el estudio HEMO, donde la obesidad fue una variable significativa que disminuía la probabilidad de recibir una FAV(226). Tras la incorporación del mapeo vascular, esta dificultad ha desaparecido, siendo la supervivencia de las FAV construidas en pacientes obesos similar a la presentada en pacientes no obesos (75% de FAV exitosas, supervivencia primaria al primer año del 59%)(227).

En su estudio prospectivo, Kats y col. evaluaron el efecto de la obesidad en la supervivencia de la FAV utilizando mapeo vascular prequirúrgico para asegurar un diámetro adecuado de los vasos (no hubo diferencias al respecto entre la población obesa y no obesa), sin hallar diferencias entre ambos grupos al estudiar la supervivencia primaria de las FAV, pero halló peor supervivencia secundaria en el grupo de obesos (catalogados como tales si $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), que los autores atribuyeron a la presencia de factores inflamatorios secundarios a la obesidad y a la posible hipercoagulabilidad ligada al mismo motivo(228). Resultados similares sobre la supervivencia primaria se observaron en un estudio posterior, también prospectivo, pero la obesidad (expresada en forma de IMC) quedó cerca de la significación ($p = 0.09$) en el grupo de FAV no maduras(160). Al analizar el flujo intraoperatorio del acceso recién creado en pacientes asiáticos y estratificando posteriormente en 3 categorías de IMC ($< 25 \text{ kg/m}^2$, $25 - 29.9 \text{ kg/m}^2$ y $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) los autores observaron menor flujo intraoperatorio y mayor porcentaje de fallo del acceso en el tercil superior, resultando significativos en el análisis multivariable tanto la presencia de obesidad con un flujo intraoperatorio $< 190 \text{ ml/min}$ (229), un resultado similar al obtenido por otro estudio anterior retrospectivo sobre pacientes incidentes en HD que analizaba el IMC como posible variable de falta de maduración de la FAV, hallando una asociación entre el tercil superior de IMC ($\geq 35 \text{ kg/m}^2$) y la falta de maduración del acceso, sin asociación con las categorías inferiores(230). En su estudio de la relación de parámetros nutricionales y fracaso de FAV, Gagliardi y col. hallaron que la supervivencia del acceso (tanto en forma de estenosis como de trombosis) se hallaba relacionada con valores elevados de índice cintura/cadera y con elevado valor de circunferencia de la muñeca, presentando ambos una relación lineal con el IMC(231).

El síndrome metabólico es una patología muy ligada a la obesidad (principalmente abdominal), de tal forma que la presencia de obesidad (medida por IMC, circunferencia de la cadera o índice cintura cadera) forma parte de los criterios necesarios para el diagnóstico del mismo(232). Su prevalencia es variable a nivel europeo (42.7% a 78.2% en varones, 24% a 64.8% en mujeres)(233), observando una prevalencia en España del 22.7% según el estudio ENRICA(234). Su presencia genera una serie de alteraciones metabólicas y bioquímicas que pueden impactar sobre la supervivencia de la FAV (principalmente en forma de inflamación y estado protrombótico). Un resumen de dichas alteraciones se halla en la **Figura 3.3**.

Además de lo expresado en la figura, se produce una alteración de la síntesis hepática de fibrinógeno y de los factores VII, VIII y factor tisular secundaria a la elevación de los factores inflamatorios(235, 236).

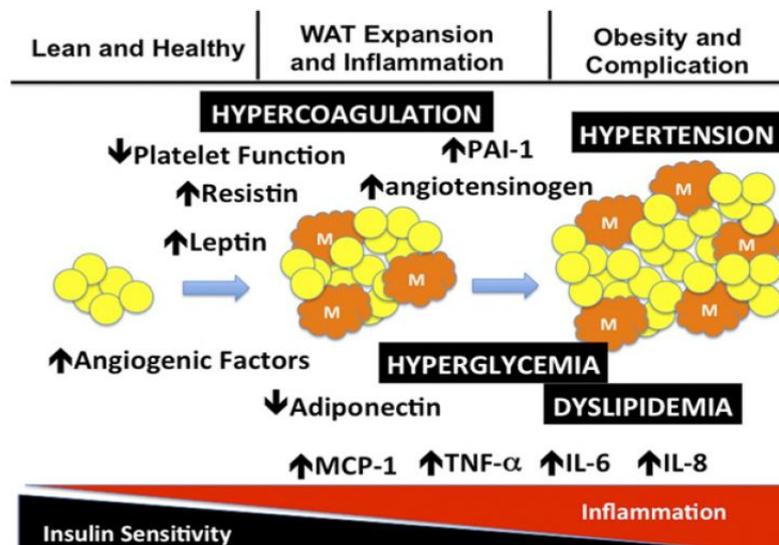


Figura 3.3. Esquema del desarrollo de síndrome metabólico, con las sucesivas alteraciones metabólicas y bioquímicas que aparecen en la evolución. WAT: tejido adiposo blanco, M: macrófagos, IL-6: interleuquina 6, MCP-1: proteína de quimiotaxis de monocitos 1, PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno 1, TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa.

Reproducido de Vykoukal, D. y M. G. Davies. "Vascular biology of metabolic syndrome." J Vasc Surg 2011, 54(3): 819-831.

Hay muy pocos trabajos que hayan estudiado la relación entre síndrome metabólico y supervivencia del acceso vascular. Protack y col., en un trabajo retrospectivo, detectaron en su muestra una prevalencia de síndrome metabólico del 61% junto una supervivencia primaria similar entre aquellos pacientes con presencia o ausencia de síndrome metabólico, pero hubo peor supervivencia secundaria del acceso en caso de presentar síndrome metabólico(237).

Como resumen, podemos decir que la obesidad parece tener un impacto negativo sobre la supervivencia de la FAV, probablemente debido a las alteraciones bioquímicas que se producen. Dicha afirmación es especulativa, ya que aunque los estudios han mostrado la relación entre obesidad y fracaso de la FAV, no han estudiado el mecanismo por el que se produce dicha asociación; sin embargo, parece la conclusión más probable, dada la relación entre obesidad y síndrome metabólico,

presentando este último varias alteraciones que podrían contribuir (según vimos en el apartado de fisiopatología) al fracaso de la FAV.

3.6. VARIABLES RELACIONADAS CON LA PRESENCIA DE ANEMIA Y EL TRATAMIENTO CON ERITROPOYETINA (EPO).

La posibilidad de que el acceso vascular presentara un episodio de disfunción debido a los efectos de la EPO sobre la eritropoyesis o bien por otras acciones de la EPO que pudieran favorecer dicha disfunción ya fue contemplada hace años. En su estudio, Ribatti y col. constataron que la EPO presentaba un papel angiogénico sobre un modelo animal, junto con proliferación celular y producción de MMP-2 en cultivos celulares(238). En un estudio posterior, se constató además que la EPO aumentaba la reacción plaquetar y activación de células endoteliales(239). Wang y col. comprobaron que la EPO inhibía la expresión proteica de la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) de forma basal y tras estimulación con acetilcolina en cultivos de células endoteliales coronarias(240), sin embargo en modelos murinos la administración de EPO no provocó este efecto, concluyendo los autores que se producía un aumento de la actividad de la eNOS para compensar el aumento de ADMA también causado por EPO(241). La EPO también parece actuar sobre la HNI, comprobándose que la EPO provocaba movilización de células progenitoras endoteliales e inhibición de la neoformación intimal mediante un mecanismo óxido nítrico-dependiente en un 48%, lo que favorecía la reepitelización de zonas de endotelio dañadas(242).

En cuanto a sus efectos concretos sobre el acceso vascular, Besarab y col., en un estudio a 18 meses, no hallaron diferencias en la frecuencia de los episodios de trombosis en pacientes que usaban EPO y los que no en el caso de prótesis de PTFE (243), sin embargo un estudio posterior halló precisamente el resultado contrario(244), siendo este último resultado confirmado posteriormente en un estudio prospectivo(245). Los dos primeros estudios no mencionan los niveles de hemoglobina (Hb) que alcanzaron los pacientes con el tratamiento en relación al fracaso del acceso, mientras que el tercero sí comenta que el objetivo de Hb fue de 10.5 a 12 g/dl pero no halló diferencias en los episodios de trombosis para las FAV (sí para pacientes portadores de prótesis de PTFE). Los resultados de este último estudio fueron reproducidos en dos estudios prospectivos posteriores ratificando las anteriores conclusiones: el tratamiento con EPO no aumento los episodios de

trombosis en el caso de las FAV, pero se detectó un aumento de riesgo en aquellos pacientes portadores de prótesis de PTFE(246, 247).

Reduciendo el campo de estudio a las FAV, De Marchi y col. realizaron un estudio prospectivo randomizado en pacientes *naive* respecto a la exposición a EPO, sin observarse un aumento en el número de disfunciones de las FAV, a pesar de observar que el tratamiento con EPO provocaba un aumento de los valores de MCP-1(248). De forma más directa, Ikegawa y col. estudiaron el papel de la EPO en la hiperplasia intimal en muestras histológicas, hallando que las zonas con presencia de hiperplasia intimal presentaban un aumento en el número de receptores de la EPO (sobre todo en la capa íntima), aunque no se halló correlación entre el tratamiento con EPO y la presencia de estenosis, si bien las dosis de EPO que recibían los pacientes se hallaban en el rango bajo de tratamiento (media 3167 UI/**semana**)(249). Por último, Lee y col. hallaron en su estudio prospectivo y randomizado en población asiática ausencia de relación entre las dosis de EPO y la presencia de fracaso del acceso vascular, aunque sí hallaron menor supervivencia del acceso vascular al administrar la EPO de forma subcutánea en el modelo multivariable; la validez del estudio es algo débil por el alto porcentaje de pérdidas presentes en el mismo (47.4%)(250).

Aunque se ha estudiado que el uso de EPO presente efectos deletéreos a nivel de la supervivencia de la FAV, la presencia de anemia puede influir en la misma. En su estudio multicéntrico con un elevado número de pacientes, Garrancho y col. hallaron que aquellos pacientes con valores de Hb < 10 g/dl presentaban peor supervivencia de su FAV, lo que los autores justificaron relacionando la presencia de anemización con un estado inflamatorio subyacente(251), hallando un estudio realizado por Portolés y col. idéntico resultado, quedando además la presencia de anemia como variable significativa en el análisis multivariable(252). En un estudio reciente, nuevamente se halló relación entre los valores bajos de Hb y un **mayor** porcentaje de maduración del acceso vascular, justificando los autores este hallazgo como secundario a una estimulación de la eNOS por hipoxia relativa(116). En su estudio prospectivo, Bojakowski y col. hallaron una relación entre la presencia de anemia (en forma de una disminución del número de eritrocitos) y el fallo precoz o tardío de la FAV(253).

Como vemos, la presencia de anemia parece perjudicial para la supervivencia de la FAV, y sin embargo su tratamiento mediante la administración de EPO puede

también tener consecuencias negativas, como observaron Singh y col. de forma más general en su estudio randomizado con *targets* de Hb alto y bajo observando más eventos cardiovasculares en el grupo de target alto de Hb(254). Sin embargo, un metaanálisis llevado a cabo por Strippoli y col. no halló beneficios en la obtención de targets de Hb \geq 13.3 g/dl comparado con 12 g/dl tanto en diálisis como en pre-diálisis, y además no hubo diferencias entre ambos valores en lo referente a los episodios de trombosis del acceso vascular(255). Vaziri nos recuerda en un trabajo de revisión que la anemia se halla relacionada con la presencia de inflamación, estrés oxidativo y condiciones comórbidas además de con el déficit de eritropoyetina, y que la aparición de eventos adversos puede deberse a la administración de elevadas dosis de EPO y hierro necesarias para la corrección de la anemia presente debido a una interferencia provocada por un fenómeno de resistencia a la acción de esta EPO exógena generado por la presencia de las condiciones mencionadas, sin relacionarse con las cifras de Hb alcanzadas(256, 257). Las posibles consecuencias de altas dosis de EPO pueden verse resumidas en la **Figura 3.4**, donde podemos ver que el autor reconoce que la EPO puede causar trombosis del acceso vascular o bien mediante estimulación de la angiogénesis y efecto sobre células endoteliales (estenosis) o bien mediante la generación de un estado protrombótico, pero a altas dosis y por efecto directo de la EPO y no como efecto secundario de una excesiva corrección de la anemia.



Figura 3.4. Efectos deletéreos de las altas dosis de EPO, junto con sus posibles mecanismos moleculares de producción.

Adaptado de Vaziri, N. D., X. J. Zhou. "Potential mechanisms of adverse outcomes in trials of anemia correction with erythropoietin in chronic kidney disease." *Nephrol Dial Transplant* 2009, 24(4): 1082-1088.

Para concluir con este apartado, mencionar que en el estudio anteriormente mencionado de Bojakowski , tras la creación de un modelo multivariado para el fracaso de la FAV, la distribución de los hematíes (lo que parece un signo indirecto de inflamación) fue una de las variables significativas y podría constituir un marcador de realización sencilla y fiable de riesgo de fracaso de la FAV(253).

En resumen, la relación entre la presencia de anemia y fracaso del acceso vascular parece deberse no sólo al déficit de EPO sino a la presencia concomitante de factores inflamatorios y estrés oxidativos, que provocarían una resistencia al efecto de la EPO administrada de forma exógena, precisando el uso de altas dosis de la misma para corregir las cifras de Hb y provocando la aparición de efectos secundarios indeseables debido a las altas dosis. A dosis usuales, la EPO no parece tener efectos adversos sobre la supervivencia del acceso vascular.

3.7. VARIABLES RELACIONADAS CON ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN.

Parece lógico que la presencia de alteraciones de la coagulación que generen un estado protrombótico tendrá un impacto negativo sobre la supervivencia de la FAV. Shemin y col. demostraron que la presencia de hiperhomocisteinemia era un factor de riesgo para la trombosis del acceso aunque únicamente en los terciles más altos(258). En su trabajo sobre diversas alteraciones de la coagulación y trombosis **repetida** de las prótesis de PTFE principalmente en afroamericanos, O'Shea y col. hallaron frecuentes alteraciones de la coagulación en este tipo de pacientes de alto riesgo, representadas en la **Figura 3.5**, aunque no establecieron relación entre la presencia de las mismas y los episodios de trombosis. Trabajos anteriores de diseño similar si hallaron relación entre la presencia de anticoagulante lúpico, anticuerpos antifosfolípido, resistencia a la proteína C activada, alteraciones en antitrombina III y déficits en las proteínas C y S con episodios **repetidos** de trombosis del acceso vascular(259, 260).

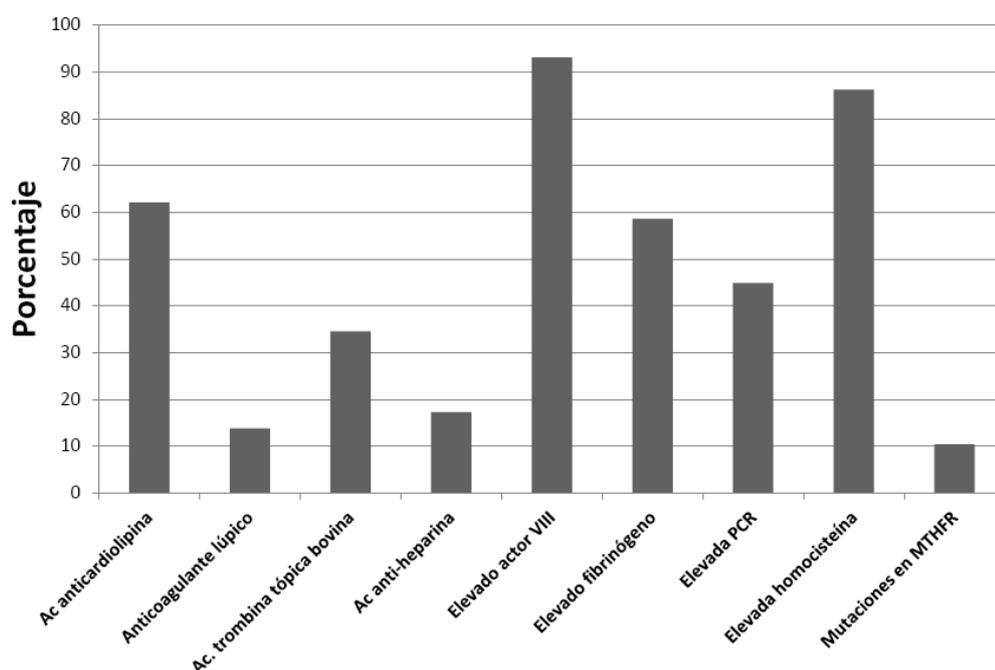


Figura 3.5. Frecuencia de las diversas alteraciones de la coagulación presentes en pacientes con trombosis **repetida** de su prótesis de PTFE.

Adaptado de O'Shea SI et al. "Hypercoagulable states and antithrombotic strategies in recurrent vascular access site thrombosis." J Vasc Surg 2003, 38(3): 541-548.

Los resultados anteriores fueron nuevamente corroborados por el estudio realizado por Knoll y col. sobre un importante número de pacientes en HD, hallando que la presencia de cualquier factor protrombótico suponía un factor de riesgo para la supervivencia del acceso vascular (tanto FAV como prótesis de PTFE), con un efecto aditivo sobre el riesgo en caso de presentar más de un factor incluso tras corregir por otras posibles variables de confusión(261).

Centrándonos en estudios que hayan limitado el acceso vascular a la FAV, el estudio más reciente es el de Salmela y col., que compararon los niveles de diversos factores procoagulantes sobre la supervivencia de la FAV, cuyo resultado puede verse en la **Figura 3.6.**

En el mencionado estudio, la prevalencia de disfunción del acceso fue del 49%, siendo una de las variables relacionadas con el mismo la presencia de algún factor trombofílico tanto en el modelo univariable como en el multivariable(262). Los resultados del estudio de Salmela concuerdan con los de estudios anteriores en referencia a la presencia de anticuerpos antifosfolípido y los niveles de homocisteína y la falta de asociación con la trombosis de la FAV(263, 264). En cuanto a la presencia de anticuerpos anticardiolipina su relación y trombosis del acceso, varios trabajos han mostrado ausencia de relación entre ambas variables(263, 265, 266). Otros estudios realizados para hallar una relación entre factores protrombóticos y fracaso de la FAV mostraron la existencia de dicha asociación en relación a la presencia de la mutación G20210A en el gen de la protrombina, o bien con los niveles de trombina-antitrombina(267, 268).

En resumen, aunque parecería lógico que la presencia de alteraciones de la coagulación con efecto trombofílico se relacionara con el fracaso de FAV, de los diversos estudios podemos concluir que sólo ciertas alteraciones o bien una asociación de las mismas presentan dicha relación, existiendo una relación más amplia de factores relacionados con la disfunción en el caso de las prótesis de PTFE.

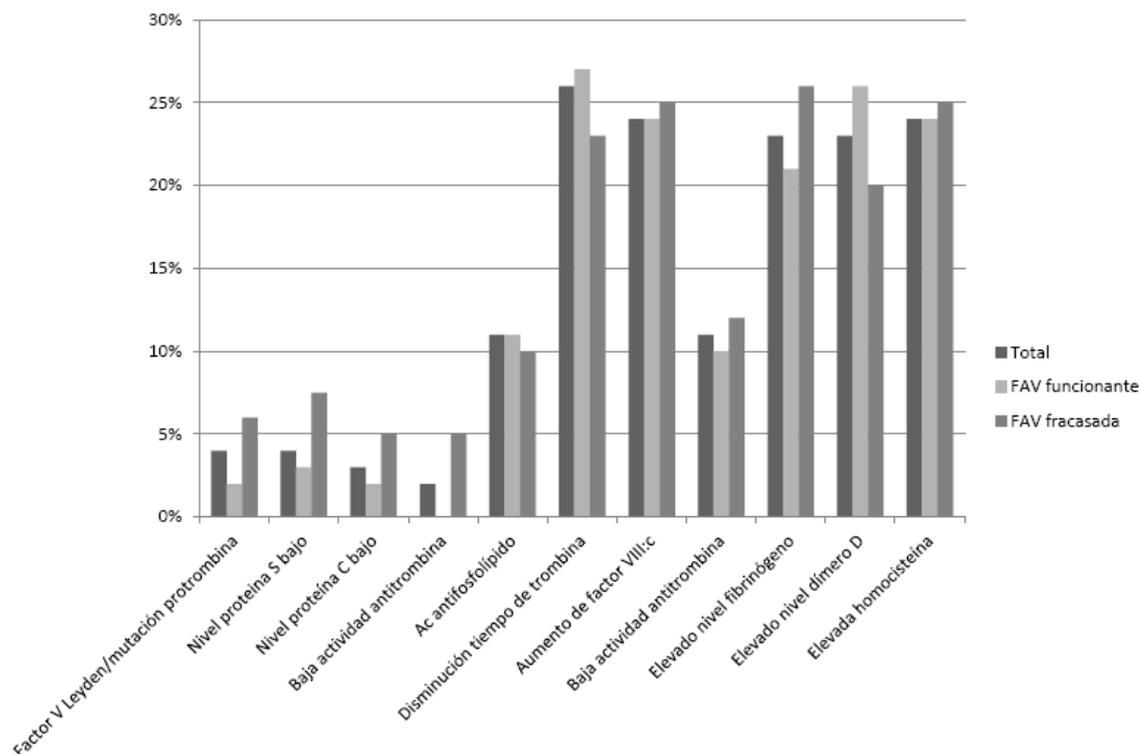


Figura 3.6. Presencia de diversos factores procoagulantes (en porcentaje) en FAV radiocefálicas funcionantes y no funcionantes. A destacar que el 88% de los pacientes se hallaba en tratamiento antitrombótico al realizar el estudio. La prevalencia de las alteraciones en los pacientes fue del 9% en el total de pacientes; los porcentajes del gráfico se refieren a ese grupo concreto de pacientes, y no al total del estudio. La baja actividad de la antitrombina fue la única de las variables significativamente diferente entre ambos grupos.

Adaptado de Salmela B. et al. (2013). "Thrombophilia and arteriovenous fistula survival in ESRD." Clin J Am Soc Nephrol 2013, 8(6): 962-968.

3.8. VARIABLES RELACIONADAS CON LA TÉCNICA DE HD.

Hasta ahora hemos analizado variables relacionadas con el fracaso del acceso vascular que se hallaban presentes en pacientes con ERC estadio 5 en estadio pre-diálisis. Debemos recordar que, al iniciar la terapia sustitutiva renal mediante HD, se añaden otra serie de factores hasta el momento ausentes como la presencia de punciones sobre la FAV, el contacto del paciente con la membrana del dializador (con mayor o menor activación de mecanismos inflamatorios), y presencia de flujos de salida y retorno de sangre a través de las agujas de diálisis que pueden tener efectos a nivel del endotelio vascular de la FAV bien de forma directa o induciendo cambios hemodinámicos en el flujo de la FAV, entre otros.

Hace más de 10 años, Feinfeld y col. demostraron que el tiempo que un paciente había estado en diálisis (en meses) se correlacionaba con un engrosamiento de la capa media venosa en muestras histológicas, sin alcanzar el engrosamiento de la íntima observado significación estadística probablemente por tratarse de una muestra pequeña(269). En su estudio prospectivo y multicéntrico de posibles variables relacionadas con el fracaso de la FAV, Feldman y col. hallaron que el tiempo que el paciente ha pasado en HD era un factor de riesgo independiente relacionado con la falta de maduración de la FAV en el modelo multivariable(117), aunque un estudio posterior con el mismo objetivo no halló que el tiempo transcurrido en HD se relacionase con la falta de maduración del acceso(119). La discrepancia entre ambos estudios puede deberse a que el porcentaje de catéteres era algo superior en el primero que en el segundo, aspecto que comentaremos más adelante en este mismo apartado. Ferring y col., en su estudio randomizado, obtuvieron en el análisis multivariable que el estado pre-diálisis era una variable independiente pronóstica de mejor supervivencia del acceso vascular(270). Sin embargo, ha habido otros estudios donde el hallarse en HD no se ha relacionado con el fracaso de la FAV(116, 187).

Hay varias posibles explicaciones para estos resultados: la HD acelera la calcificación vascular de los pacientes en HD comparados con aquellos con ERC (como comentamos en el apartado 3.4), con una relación directa entre la intensidad de la calcificación y el tiempo transcurrido en HD y mayor componente osteogénico a nivel histológico(271). Además, existe evidencia de que la HD provoca un aumento del estrés oxidativo, no solamente respecto a los pacientes con ERC sino también a aquellos que se hallan en diálisis peritoneal(272, 273).

Otro posible efecto, relacionado con los estudios de Feldman y Lok entre otros, es la presencia de pacientes con catéter venoso central para la realización de la terapia en porcentaje variable. El análisis de estudio DOPPS realizado en 2002 ya manifestó una peor supervivencia de la FAV en caso de hallarse acompañada de un catéter(274), resultado confirmado por un estudio posterior de Rayner y col., en el que la presencia de un catéter antes de la confección de la FAV se asociaba a un aumento del riesgo de fracaso de la misma (RR 1,81, p= 0,01)(275), sobretodo en caso de que la FAV se halle ipsilateral al catéter(276), aunque en un estudio reciente no hubo asociación entre fracaso del acceso y presencia de catéter ipsilateral al mismo(187). En otro estudio reciente prospectivo con pacientes incidentes para HD,

nuevamente la colocación de un catéter venoso central para diálisis era un factor de riesgo para el fracaso posterior de la FAV(277).

El mecanismo para que la presencia de un catéter provoque disfunción de la FAV es doble: su presencia provoca un aumento del estado inflamatorio debido a la presencia de biofilm en su interior por estimulación continuada de monocitos/macrófagos(278, 279), y además en su interacción con la pared venosa puede provocar daño endotelial secundario a respuesta inflamatoria por diferentes estímulos: a) presencia de un cuerpo extraño en el sistema circulatorio, con diversos grado de bioincompatibilidad, b) movilidad del catéter (con la respiración, los movimientos cervicales, los cambios de postura) y c) turbulencia generada por los flujos de entrada y salida del catéter; este daño endotelial provocará la aparición de microtrombos y proliferación de células musculares lisas en la pared vascular, dando lugar a HNI y a estenosis(280-282). La presencia de estenosis a nivel de la pared venosa puede dificultar la maduración de la FAV que se pueda crear de forma ipsilateral (282).

Con la aparición de nuevas técnicas de HD con elevado transporte convectivo, como la hemodiafiltración *on-line*, y que han precisado de unos estándares de calidad del agua superiores por el riesgo que supone la infusión de líquido de diálisis en elevada cantidad al paciente, el perfil inflamatorio de los pacientes sometidos a esta técnica ha cambiado. La presencia de un líquido ultrapuro genera un descenso de parámetros inflamatorios (como IL-6 o proteína C reactiva) en sí mismo (sin que la técnica de diálisis sea necesariamente *on-line*)(283), y por otro lado propia técnica de hemodiafiltración *on-line* ha demostrado reducir los parámetros inflamatorios y la rigidez arterial, así como mejorar la función endotelial(284), por lo que podemos decir que de forma indirecta puede mejorar la supervivencia del acceso vascular al disminuir la inflamación y mejorar la función endotelial, aunque desconocemos en qué grado, al no haber estudios al respecto.

Otro factor que puede influir en la supervivencia de la FAV es que, tras su entrada en tratamiento sustitutivo renal mediante HD, el paciente debe puncionar su FAV tres veces por semana (como mínimo, lo que implica 312 punciones al año), lo que implica un trauma repetido en una zona concreta, y lograr unos flujos de bomba adecuados durante las sesiones para una correcta depuración de toxinas urémicas, o conseguir un volumen de reposición adecuado para lograr una mejoría en la supervivencia en caso de la técnica de hemodiafiltración *online*(19). Una punción

fallida tiene el riesgo de generar un hematoma importante que pueda comprimir la FAV provocando un aumento del riesgo de disfunción de la misma(285). En su trabajo sobre el efecto de la punción sobre injertos de PTFE, Unnikrishnan y col. hallaron que la presencia de las agujas multiplicaba por 5-6 veces la turbulencia presente en el acceso, presentando la mayor turbulencia la aguja venosa lo que podría causar lesión endotelial y activar la cascada de eventos que podrían provocar HNI(286). En su modelo de acceso vascular, Huynh y col. hallaron que las células endoteliales que recubrían el interior del modelo eran desprendidas por cizallamiento en presencia del *jet* causado por la aguja venosa, además de observar una pérdida de direccionalidad en las células endoteliales restantes (en ausencia de las agujas, las células se orientaban en dirección al flujo) y una disminución de la producción de óxido nítrico(285, 287). En su modelo de FAV, asumiendo unas paredes vasculares rígidas, Fulker y col. estudiaron diversos factores de la punción sobre la FAV, hallando que la angulación de la punción, el flujo de bomba y la profundidad de la aguja respecto a la pared vascular tenían influencia sobre el WSS en la zona de retorno: a mayor angulación de la punción, mayores flujos de bomba o mayor profundidad de la aguja mayor era el WSS que se producía en la zona de retorno venoso (véase **Figura 3.7**), y por tanto existía un mayor riesgo de daño al endotelio(288). Un trabajo posterior halló, en un modelo multivariable, que un calibre de aguja pequeño era uno de los factores de riesgo de fracaso de la FAV(289), probablemente debido a que un menor calibre provocaba que el chorro de retorno de la sangre tuviera una fuerza superior, provocando un mayor WSS en la zona de impacto y por ello tuviera más capacidad de daño endotelial.

Como resumen, podemos decir que cuando el paciente inicia el TSR mediante la HD aparece una serie de nuevos factores no presentes anteriormente que pueden influir sobre la supervivencia de la FAV: aceleración de la calcificación vascular causada por la técnica, aumento del estrés oxidativo y alteraciones hemodinámicas causadas por las agujas de punción de la FAV que pueden generar turbulencia y alteración de los valores de WSS en la zona venosa principalmente, todo lo cual puede afectar a la supervivencia de la FAV, aunque no ha habido estudios al respecto que pueden corroborar esta sospecha.

3.9. POSIBLES BIOMARCADORES RELACIONADOS CON LA DISFUNCIÓN DE LA FÍSTURA ARTERIOVENOSA.

En este apartado, pasaremos revista a diversas moléculas que se han asociado a la disfunción de la FAV, bien porque intervienen en alguno de los factores de riesgo presentados anteriormente, por hallarse implicadas en la fisiopatología de la propia disfunción o por mecanismo desconocido. Para que la lista no sea excesivamente larga **no se han incluido aquellos biomarcadores que se han estudiado a través de modelos animales**, apareciendo en la lista moléculas que han sido implicadas en el fracaso del acceso en humanos en estudios observacionales.

El interés por hallar posibles biomarcadores de riesgo de disfunción del acceso vascular puede remontarse a varios años en el pasado, como por ejemplo los trabajos de Goldwasser en los años 90, en los que halló una relación entre niveles elevados de lipoproteína (a) y supervivencia del acceso en pacientes de raza blanca(290, 291), o bien el trabajo de De Machi en la misma década con FAV radiocefálicas y pacientes en HD, que mostró una asociación positiva entre el fracaso de la FAV y los niveles de IL-6 y MCP-1 y una asociación negativa con los valores de TNF α , PDGF, VCAM-1 e ICAM-1 en modelo univariable, persistiendo como factores de riesgo en el modelo multivariable MCP-1 e IL-6, entre otros(292).

Las moléculas candidatas a biomarcadores que han aparecido en los diversos trabajos pueden dividirse en las siguientes categorías: moléculas relacionadas con la inflamación, moléculas de adhesión, metaloproteinasas, moléculas relacionadas con la calcificación vascular, moléculas relacionadas con la angiogénesis y moléculas relacionadas con el tejido graso. A continuación, iremos desglosando las diferentes moléculas correspondientes a cada uno de los apartados anteriores.

Moléculas relacionadas con la inflamación:

- **Interleuquina 6 (IL-6).** Molécula asociada al estado inflamatorio presente en la uremia(71). Ya en el trabajo de De Marchi mencionado anteriormente se halló una relación entre niveles de IL-6 y fracaso de la FAV(292). Posteriormente, en el trabajo de Chang y col., realizado sobre muestras histológicas de FAV fracasadas, se halló que las zonas con trombosis o estenosis presentaban una expresión de receptores de IL-6 del 100%(293), aunque un estudio más reciente de diseño similar no observó este resultado(294), sin embargo este último

estudio parece ser exploratorio debido al pequeño tamaño de la muestra (n=10), por lo que sus conclusiones han de tomarse con precaución. Liu y col. analizaron su utilidad como posible biomarcador al comparar sus niveles en FAV funcionantes y no funcionantes, observando unos niveles mayores en aquellas FAV disfuncionantes(295). El trabajo realizado por Lee y col. puso además de manifiesto su relación con la calcificación vascular, al presentar los pacientes más calcificados mayores niveles de IL-6(296).

- **Proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-PCR).** Molécula también analizada como biomarcador en el trabajo de Liu anteriormente mencionado, con idénticos resultados a los presentados por IL-6(295). Idéntico resultado obtuvo el grupo de Elshamaa sobre pacientes pediátricos(297). En un estudio más reciente sobre el fracaso de la FAV, Ocak y col. hallaron nuevamente una asociación entre el tercil más alto de valores de hs-PCR y fracaso de la FAV, tras corregir por diversas variables de confusión(277).
- **Factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).** Citoquina de 17 kDa producida por macrófagos, linfocitos, neutrófilos, células NK y eosinófilos entre otras células, que actúa sobre el factor nuclear kappa B, presente en la respuesta inflamatorio aguda y con niveles elevados en la uremia. Molécula también analizada en el trabajo de Liu y col. ya mencionado, con idéntico resultado que IL-6 y hs-PCR(295), hallando un estudio posterior (que incluía FAV y prótesis de PTFE) nuevamente relación entre los niveles de TNF α y el fracaso del acceso(98). En su análisis sobre muestras histológicas sobre el papel de la inflamación en la generación de HNI, Wasse y col. hallaron que la distribución del presente marcador se distribuía entre la neoíntima y la media vascular, aunque no halló relación entre el biomarcador y el fallo primario o secundario de la FAV(294), resultado confirmado posteriormente en un estudio similar realizado por Hruby y col. en muestras obtenidas durante la creación de la FAV(298).

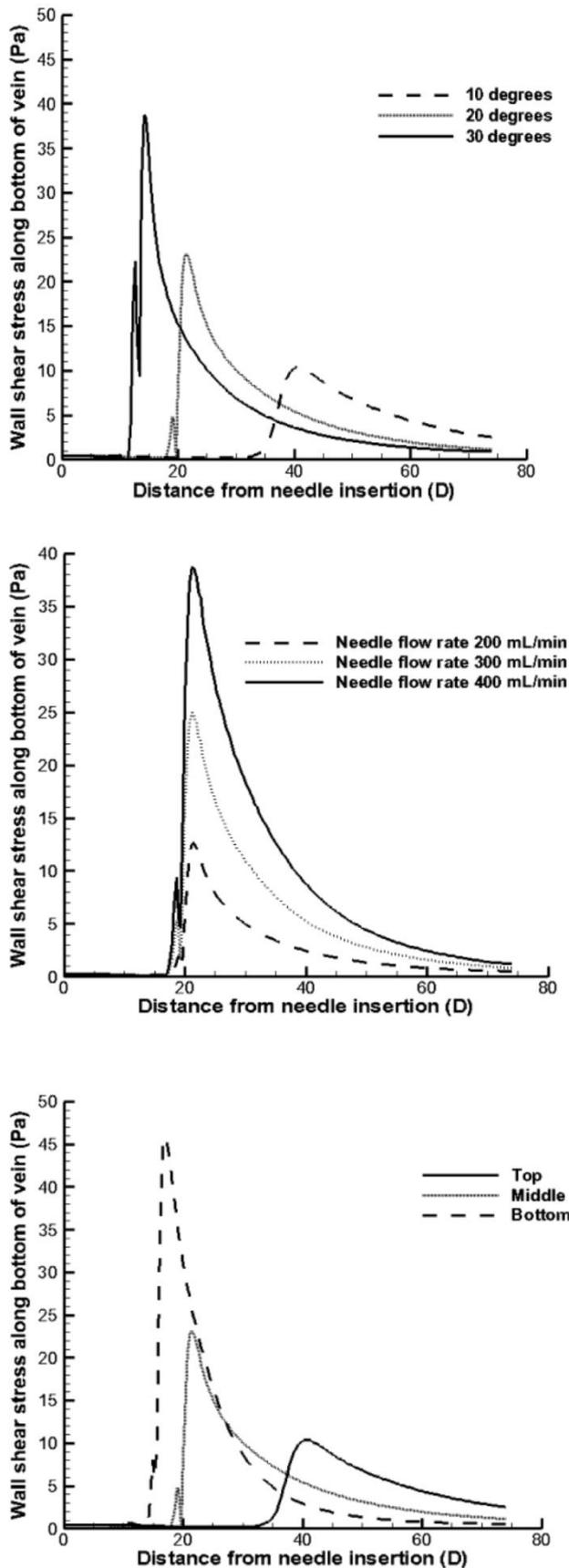


Figura 3.7. Mediciones de la fuerza de cizallamiento (WSS) en Pa, en relación al flujo de retorno de la aguja venosa en diversas situaciones.

En la **gráfica superior** vemos el efecto de la *angulación* de la aguja respecto al eje del vaso, comprobando como al ir aumentando el ángulo de la aguja el WSS se va haciendo más pronunciado.

En la **gráfica intermedia**, observamos el efecto que el *flujo de sangre* a través de la aguja venosa ejerce sobre el WSS. A medida que el flujo de sangre se incrementa, el WSS hace lo propio.

En la **gráfica inferior** se halla representado el efecto de la *profundidad de la aguja* respecto al diámetro del vaso. La posición más superior implicaría que la aguja se ha introducido poco en el vaso y la punta queda cerca de la pared superior vascular, mientras que la posición más inferior implicaría que la punta de la aguja se encuentra más próxima a la pared inferior vascular. La posición media sería aquella en la que la punta de la aguja se encuentra en el medio del vaso. Observamos como al aumentar la profundidad de la aguja venosa, aumenta el WSS.

Tomado de Fulker, D., et al. (2013). "The flow field near a venous needle in hemodialysis: a computational study." *Hemodial Int* **17**(4): 602-611

- ***Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1)***. Miembro de la familia C-C de las quimiocinas, actúa reclutando monocitos, células T de memoria y células dendríticas a los lugares donde se produce inflamación. En el trabajo anteriormente mencionado en diversas ocasiones de Liu, a nivel histológico se evidenció un aumento de expresión de MCP-1 en las zonas con presencia de HNI(295).
- ***Transforming growth factor β (TGF- β)***. Citoquina multifactorial perteneciente a la superfamilia de los factores de crecimiento secretada por diversas células (entre ellas macrófagos) cuya secreción aumenta con estímulos inflamatorios, la proliferación celular, la angiogénesis y la diferenciación/migración/apoptosis celular, además de hallarse implicado en la fibrosis producida por la inflamación crónica; se halla elevada en la uremia. En el trabajo mencionado anteriormente de Wasse este posible biomarcador obtuvo un resultado similar al de TNF α . En el estudio realizado por Heine de genotipos de esta molécula, se halló una relación entre la presencia de ciertos polimorfismos (que resultaban en niveles de producción diferentes de la molécula y el fracaso del acceso vascular(99).
- **Relación neutrófilo/linfocito**. Se trata de un nuevo biomarcador ligado al estado inflamatorio(299), causado por una desproporción del número de neutrófilos respecto al de linfocitos que podría ser reflejo de una alteración del estado inmunológico, la alteración endotelial y el estrés oxidativo(300). Se ha asociado con el riesgo cardiovascular, la aterosclerosis, la vasculopatía periférica, la patología cerebrovascular, la rigidez arterial y el *score* de calcificación coronario entre otras patologías(300, 301). Un estudio reciente de Yilmaz y col. halló este índice elevado en relación a la presencia de estenosis de la FAV en HD, además de correlacionarse con el grado de estenosis(302).

Moléculas de adhesión:

- ***Vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1).*** La VCAM-1 es una molécula de adhesión celular que interviene en la adhesión de linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos al endotelio, funcionando también como señal de transducción celular entre leucocito y endotelio y en el reclutamiento de linfocitos. La ICAM-1 presente como función la adhesión de linfocitos al endotelio en la respuesta inflamatorio, así como mediar en la interacción entre linfocitos T y células presentadoras de antígeno y con la interacción entre linfocitos T y B. Ambas moléculas fueron incluidas en el estudio de Chang, mostrando únicamente la VCAM-1 relación con la disfunción del acceso vascular a nivel histológico(293).
- **E-selectina.** En el estudio realizado por Bilgic y col. sobre pacientes de HD se detectó una asociación entre niveles elevados de E-selectina y el fracaso tardío de la FAV, cuyos niveles se correlacionaban además con el grado de estenosis presente(303).

Metaloproteinasas (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9):

Grupo de proteasas dependientes de zinc encargadas de degradar la matriz extracelular. Nuevamente en el estudio de Chang se observó que a nivel histológico existía una relación entre la MMP-2 y la MMP-9 con la disfunción de la FAV (la MMP-9 principalmente con la trombosis)(293). Estudiadas como biomarcadores por Lee y col., su resultado no fue concordante con los hallazgos histológicos: los mayores niveles séricos de MMP-2 se hallaban presentes en los pacientes con FAV funcionante, y existía una tendencia a que la MMP-9 se comportaba de la misma manera(304). En su estudio del efecto de los diferentes genotipos de metaloproteinasas sobre el fracaso del acceso vascular, Lin y col. hallaron que aquellos fenotipos con menor actividad transcripcional (1G/1G para MMP-1, 6A/6A para MMP-3 y C/C para MMP-9) se hallaban asociados con una mayor frecuencia de fracaso de la FAV(104).

Moléculas relacionadas con la calcificación vascular:

- **Osteoprotegerina (OPG).** Molécula miembro de la superfamilia del factor de necrosis tumoral que actúa como receptor señuelo para el ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B (*receptor activator of nuclear factor kappa B ligand* o RANKL) lo que previene la activación de dicho receptor nuclear. Se relaciona con la calcificación vascular y la rigidez arterial y que se encuentra elevada en pacientes con ERC, presentando un aumento superior en aquellos pacientes que se hallan en HD(202, 204, 305), presentando sus niveles elevados una asociación con la presencia de calcificaciones coronarias moderadas(306). En su estudio realizado sobre FAV radiocefálicas Kim y col. hallaron una relación entre los niveles de OPG y el índice OPG/fetuína A y el riesgo de fracaso de la FAV(205).
- **Fetuína A.** Molécula inhibidora de la calcificación vascular, por lo que en el caso de pacientes con calcificación vascular sus niveles se hallan disminuidos(296, 307) así como en los pacientes en HD, aunque parece que no en aquellos con ERC(204). Sus valores no parecen correlacionarse con los de la velocidad de onda de pulso(308). Parece correlacionarse con la mortalidad de los pacientes en HD sólo en presencia de inflamación, según el estudio realizado por Metry y col.(309). En relación al acceso vascular, Chen y col. hallaron que niveles bajos de fetuína A se asociaban a peor supervivencia del acceso y viceversa en pacientes en HD(310), siendo este resultado corroborado posteriormente por Ocak y col., que hallaron el mismo resultado en su estudio prospectivo(277). En el estudio de Kim y col. mencionado con anterioridad la relación OPG/fetuína A presentaba relación con el riesgo de fracaso del acceso vascular(205) y con el grado de calcificación(204).

Moléculas relacionadas con la angiogénesis:

- **Platelet-derived growth factor (PDGF):** Factor de crecimiento regulador del crecimiento y la división celular producido por las plaquetas y otros tipos celulares (entre ellos macrófagos activados y células endoteliales) y que actúa como mitógeno en células de origen mesenquimal (lo que incluye células musculares lisas). En el estudio realizado por Hruby y col. y mencionado con

anterioridad, los autores hallaron una correlación entre los valores de esta molécula y el flujo de la FAV, y aunque los valores fueron más elevados en el grupo de HD respecto al control, las diferencias no fueron significativas(298). En su estudio realizado sobre prótesis de PTFE con muestras histológicas, Roy-Chaudhury y col. hallaron una detección de PDGF más marcada en la neoíntima de la vena nativa(54).

- **Vascular endothelial growth factor (VEGF)**. Proteína señalizador implicada en la angiogénesis, el aumento de migración y mitosis de células endoteliales, la quimiotaxis de macrófagos y granulocitos y la vasodilatación mediada por óxido nítrico. En el estudio realizado por Candan y col. la presencia del genotipo VEGF-936C/T se hallaba presente en el 90.5% de los casos de acceso trombosado (en contraposición al 31.6% en el grupo con FAV funcional), y los niveles de VEGF-A fueron menores (27.3 +/- 43.5 pg/ml vs 70.7 +/- 53.1 pg/ml en grupo control)(311).

Hormonas producidas por el tejido graso (leptina):

Hormona secretada por los adipocitos (aunque también se expresa en hipotálamo, ovario y placenta), que participa en la homeostasis energética mediante la regulación de la termogénesis y la inhibición del apetito (en oposición a la grelina) a nivel del núcleo arcuado hipotalámico, además de un efecto estimulador en la liberación de gonadotrofinas. Se halla elevada en presencia de obesidad abdominal (donde se produce una disminución de la sensibilidad a la leptina) y síndrome metabólico(203, 312). Kim y col. estudiaron el papel específico de la leptina en el fracaso de la FAV en población asiática, hallando que valores elevados de leptina se relacionaban con valores elevados de hsPCR y TGF- β , junto con menor flujo postoperatorio de la FAV y mayor probabilidad de falta de maduración del acceso; además los niveles elevados de leptina se relacionaron también con aumento del grosor de las capas íntima y media a nivel histológico. Los autores concluyen que la leptina presenta un papel en la formación de neoíntima en forma de estrés oxidativo e inflamación endotelial, migración/proliferación/hipertrofia de células musculares lisas, producción e citoquinas por células inmunes y calcificación vascular(313).

Aunque el listado de moléculas estudiadas puede parecer extenso, la razón de su extensión es que se han estudiado varias a la vez en los diversos trabajos mencionados, pero en conjunto no hay una bibliografía extensa sobre las moléculas mencionadas, motivo por el que se decidió realizar el presente trabajo.

3.10. SUMA DE DIVERSAS VARIABLES DE DIFERENTES ASPECTOS: EL FACTOR CENTRO.

El denominado factor centro podría considerarse la suma de diversos factores que se han tratado anteriormente como las características de los pacientes intervenidos (sexo, edad, comorbilidades, presencia de calcificación vascular, obesidad, etc.), más la presencia de otras variables no mencionadas en este estudio, como los recursos disponibles para crear FAV o la etnia de los pacientes entre otras.

Este factor pudo evidenciarse claramente en el estudio realizado por Polkinghorne y col. en Nueva Zelanda, donde apreciaron claras diferencias en la creación de acceso vascular entre diferentes centros, incluso tras ajuste por diversas variables de confusión, y que se atribuyeron a las prácticas médicas de cada centro(314). En su estudio en población asiática, Ohira y col. observaron nuevamente disparidad en el porcentaje de fracasos del acceso vascular según los diversos centros, que atribuyeron a causas técnicas (principalmente a las características del paciente)(315), hallando un resultado similar un estudio posterior realizado en otra población no asiática, donde apareció nuevamente una amplia distribución del porcentaje de fracaso de la FAV, diferente entre cada uno de los centro estudiados(316). En su estudio prospectivo de supervivencia de la FAV, Huijbregts halló una tendencia a relacionar la supervivencia primaria con el centro quedándose a las puertas de la significación ($p= 0.052$), pero sí halló relación entre la supervivencia secundaria y el centro de creación, que se atribuyó a las diferentes prácticas profesionales practicadas en cada uno de ellos como la vigilancia del acceso vascular y la calidad de los procedimientos quirúrgicos o intervencionistas(317) . En su revisión sobre la creación de un acceso vascular, Davidson indica como dificultades de planificación del mismo la presencia de múltiples factores de confusión en los estudios, la heterogeneidad de los mismos así como cambios demográficos producidos en la población afecta de ERC pre-diálisis, señalando también la rápida introducción de nuevas tecnologías, el amplio espectro de los profesionales y factores

socioeconómicos entre los posibles factores que dificultan la creación del acceso vascular más adecuado para cada paciente(318).

4. PAPEL DE LA ECOGRAFÍA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DISFUNCIÓN DE LA FAV

Además de su papel en el aumento del número de FAV al mejorar el conocimiento anatómico previo a la cirugía, también se ha estudiado el papel de la ecografía en el diagnóstico precoz de la disfunción del acceso, al considerar que una detección precoz de la disfunción del mismo permitiría un tratamiento precoz de dicha disfunción y una prolongación de la vida útil del acceso (152), evitando la colocación de catéteres venosos temporales o tunelizados debido a la necesidad de realizar un nuevo acceso en otro lugar de la extremidad o en una extremidad diferente por la pérdida del anterior.

Hace más de 20 años Strauch y col. demostraron que el riesgo de trombosis de un acceso vascular (FAV o PTFE) se relacionaba con el grado de estenosis presente en el mismo medida mediante ecografía, siendo más elevado cuando el grado de estenosis era $\geq 50\%$ de la luz vascular(319). Más recientemente, Kudlicka y col. demostraron en su estudio que las mediciones de estenosis realizadas por ecografía presentaban una buena concordancia con las que se realizaban por angiografía, y remarcaron nuevamente que un criterio de estenosis significativa era el diámetro residual del vaso, que en su caso se consideró < 2 mm (320). Vardza Raju y col. obtuvieron un resultado similar en su estudio retrospectivo al comparar ecografía y fistulografía para la detección de estenosis $\geq 50\%$, aunque utilizando en lugar de medida del diámetro vascular la presencia de una relación de velocidades picosistólicas entre zona sospechosa de estenosis y zona normal del mismo de 2:1, hallando un índice Kappa de 0.533 y una congruencia del 88.6% entre ambas pruebas para el caso de las FAV(321).

Generalmente, una FAV radiocefálica presenta unos flujos medios de 600 – 1000 ml/min, mientras que una FAV de codo (humerocefálica o humerobasílica) presenta unos flujos medios de 1000 – 2000 ml/min(322). Neyra y col. demostraron en su estudio que la detección de un descenso en el flujo de sangre mediante dilución ultrasónica en el acceso vascular se asociaba a un aumento del riesgo de trombosis, sobre todo si dicho descenso era $> 15\%$ respecto al flujo basal(323). Un trabajo posterior demostró que la medición del flujo era la mejor medida para reducir los episodios de trombosis del acceso comparada con la no monitorización del mismo o la medición de la presión venosa dinámica del sistema, con una reducción

significativa de días de hospitalización, tratamientos perdidos y uso de catéteres como consecuencia de trombosis del acceso vascular(324). Tessitore, en su estudio prospectivo de cohortes, demostró que un aumento en la detección de estenosis mediante la monitorización periódica del flujo del acceso vascular (al compararlo con datos clínicos de estenosis procedentes de la exploración física y del comportamiento del acceso en diálisis) generaba una disminución en los episodios de trombosis, en la pérdida de accesos y en la colocación de catéteres que resultó significativo(325). Un resultado similar fue obtenido por Scaffaro y col. mediante un estudio prospectivo y randomizado que comparó el control clínico versus ecográfico de monitorización de la FAV, mostrando el grupo de intervención una menor necesidad de uso de catéteres venosos centrales, aunque en su caso no se detectaron diferencias en la presencia de trombosis del acceso entre ambos grupos(326). Otros trabajos han demostrado de forma indirecta el importante papel del flujo en el futuro de la FAV: a) en el trabajo retrospectivo realizado por Robbin y col. la adición de una medición de flujo del acceso ≥ 500 ml/min mediante ecografía a un diámetro venoso ≥ 4 mm aumentó el valor predictivo positivo del diagnóstico de FAV adecuada para diálisis(327), b) Tordoir y col. demostraron en su trabajo prospectivo que las FAV que cumplían criterios de maduración presentaban mayores flujos medidos por ecografía que aquellas consideradas no maduras(328), c) en el trabajo realizado por Shemesh y col. éstos manifiestan que el mayor incremento de flujo en una FAV medido por ecografía se produce en el primer mes tras su creación(329), por lo que en caso de que este flujo sea insuficiente al final de dicho periodo debería buscarse la causa de este flujo insuficiente mediante ecografía y/o angiografía, y d) Landenheim y col. demostraron en su estudio retrospectivo que la medición del flujo del acceso en la primera semana postoperatoria se relacionaba con el riesgo de falta de maduración de forma significativa (existía un elevado riesgo de falta de maduración en caso de flujos < 200 ml/min)(330). Algunos trabajos empiezan a clasificar a las FAV como ecográficamente maduras en caso de presentar las siguientes características: un diámetro vascular ≥ 4 mm, un flujo calculado por ecografía ≥ 500 ml/min y una profundidad ≤ 5 mm de la superficie cutánea(331), muy similar a la “regla de los 6” de la K/DOQI sobre las FAV aptas para diálisis (profundidad ≤ 6 mm, diámetro vascular ≥ 6 mm y flujo aproximado de 600 ml/min)(332). Singh y col. mostraron en su trabajo que esta definición, aplicada a FAV clínicamente inmaduras, permitía decidir entre tratamiento conservador y la

aplicación de procedimientos de rescate de las mismas, logrando unos resultados reflejados en la **Figura 4.1**(331).

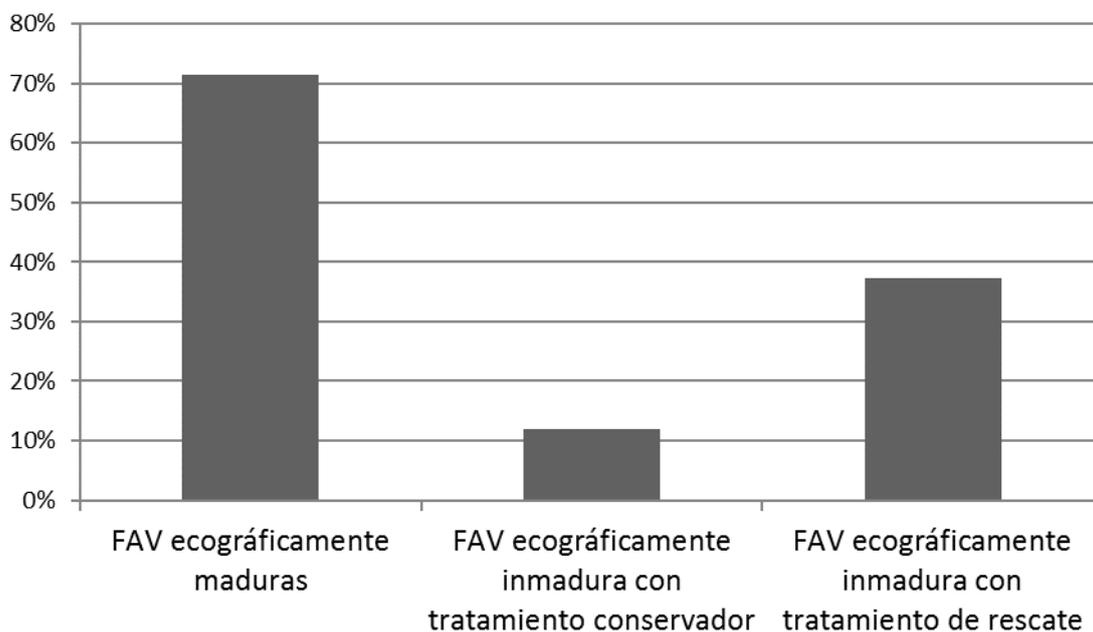


Figura 4.1. Porcentaje de FAV útiles para diálisis en cada categoría. Como puede observarse, aquellas FAV ecográficamente maduras, aunque sean clínicamente inmaduras progresan satisfactoriamente hasta la maduración. Por el contrario, aquellas que son clínica y ecográficamente inmaduras no presentan buen resultado a menos que se intervenga sobre ellas para recuperarlas.

Adaptado de Singh, P., et al. "Clinically immature arteriovenous hemodialysis fistulas: effect of US on salvage." Radiology 2008, 246(1): 299-305.

Otro posible criterio de detección de estenosis en la FAV relacionado con el flujo es el recomendado por Tessitore y col. en un nuevo trabajo a ciego simple sobre el mejor criterio para la detección de estenosis y la prevención de trombosis, donde demostraron que un descenso del flujo del acceso $> 20\%$ medido por ecografía era mejor parámetro discriminante que la medición del flujo aislada (AUC 96.1% vs 94.6%)(333).

A pesar de estos resultados, ha habido cierta controversia en si la medición del flujo del acceso resultaba de utilidad en alargar la supervivencia del mismo o se trataba de un falso paradigma provocado por la introducción de la ecografía de forma sistemática(334). El metaanálisis de la utilidad de la monitorización del flujo realizado por Tonelli mostró un descenso en el número de trombosis en las FAV(335), sin embargo la mayoría de los estudios incluidos en el mismo empleaban la dilución ultrasónica para realizar dicha medición, existiendo sólo 4 estudios que

empleaban ecografía, y en ellos los criterios de derivación a angioplastia fueron diversos (VPS elevada, presencia de estenosis $\geq 50\%$) con un sólo estudio que medía variaciones en el flujo de la FAV mediante ecografía (concretamente el de Tessitore mencionado en el párrafo anterior), por lo que a pesar del resultado global la utilidad de la ecografía en la medición del flujo contribuye poco al resultado obtenido. Un problema similar aparece en el metaanálisis realizado anteriormente por Casey, que únicamente detectó una tendencia en la disminución de la trombosis y la supervivencia del acceso(336), con el problema añadido que sólo dos de los estudios incluidos estudiaban el efecto en la FAV y sólo uno de ellos estudiaba el flujo directamente; el resto de los estudios se componían de prótesis de PTFE y de una combinación de prótesis y FAV, con métodos de detección de la disfunción variados (dilución ultrasónica, ecografía, parámetros de diálisis alterados, etc.). En un metaanálisis más reciente, Tessitore y col. analizan diversos métodos de medición del flujo del acceso, especificando que para observar una disminución del número de trombosis los criterios de detección de estenosis mediante el flujo deben ser altamente sensibles, lo que podría explicar la disparidad de resultados en los estudios anteriores (diversas definiciones de estenosis, con sensibilidades diferentes), y además los autores recalcan que la estenosis tiene un bajo valor predictivo positivo para la trombosis(337), por lo que puede concluirse que no todas las estenosis acabarán en una trombosis, precisando la definición de uno criterios que indiquen qué estenosis conllevará un alto riesgo de trombosis, ya que su presencia será indicativo de tratamiento para evitar la pérdida del acceso.

Aunque, como hemos mencionado, tanto la detección del grado de estenosis como la medición del flujo han demostrado su utilidad en relación a la prevención de la trombosis del acceso, la combinación de ambas variables probablemente obtuviera mejores resultados que con cada una por separado ya que, como se indicaba en el párrafo anterior y del metaanálisis realizado por Tessitore, un paciente puede presentar una estenosis no significativa que permite conservar un flujo del acceso adecuado para diálisis, por lo que no debería ser reparada(337, 338). Este punto fue demostrado en el estudio realizado por Tuka y col. sobre prótesis de PTFE con estenosis *borderline*, en el que definieron una estenosis como significativa si cumplía los siguientes criterios: a) disminución del calibre vascular $\geq 50\%$, b) ratio de velocidad picosistólica (VPS) de zona estenótica y zona no estenótica de 2:1 o superior, c) uno de los siguientes criterios adicionales: tamaño de la luz < 2 mm,

reducción > 25% del flujo respecto al basal o flujo del acceso < 600 ml/min, siendo catalogadas de *borderline* aquellas estenosis que no cumplieran los anteriores criterios. La evolución de este último grupo se refleja en la **Figura 4.2**; de forma resumida podemos decir que sólo un 9% de los casos precisaron realización de intervencionismo por presencia de clínica o trombosis, lo que indica que el tratamiento conservador y la monitorización de este tipo de lesiones deben ser la estrategia a seguir, evitando el intervencionismo innecesario(339).

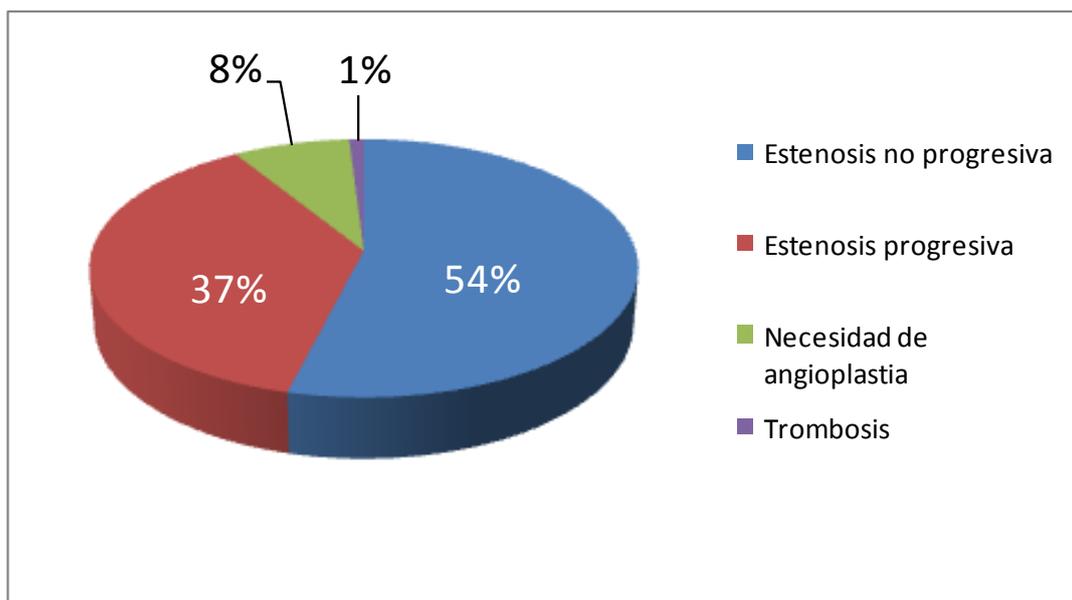


Figura 4.2. Evolución de las estenosis *borderline* de injerto de PTFE. Podemos comprobar que la mayoría de los casos la lesión quedó estática o progresó sin asociarse a alteraciones clínicas, pero sólo en pocos casos generó una presentación clínica que necesitara de una terapia intervencionista.

Datos procedentes de Tuka, V., et al. "Short-term outcomes of borderline stenoses in vascular accesses with PTFE grafts." *Nephrol Dial Transplant* 2009, 24(10): 3193-3197.

Varios trabajos han utilizado la combinación de variables anatómicas y de flujo para detectar estenosis significativas. Malik y col., al comparar la exploración física versus ecográfica de accesos vasculares para la detección de estenosis subclínicas, clasificando como estenosis significativa aquella con > 50% de reducción de la luz y con un aumento de la VPS de 2:1 respecto a la basal, observando que dichos criterios tenían una baja sensibilidad (35.8%) pero una elevada especificidad (92.8%) de diagnóstico de estenosis subclínica(340). En el trabajo de Tessitore mencionado anteriormente, los autores proponen como variables combinadas para el diagnóstico de estenosis la presencia de un flujo del acceso medido por ecografía < 750 ml/min y

un descenso del mismo de $> 25\%$ respecto al basal (eficacia del 90%)(333). El metaanálisis mencionado anteriormente de Tessitore y col. mostró que las mayores sensibilidades para el diagnóstico de estenosis de hallaban en los estudios que utilizaron una combinación de variables para su diagnóstico(337). Para terminar, en un estudio reciente randomizado y prospectivo, en el que se ha monitorizado la FAV anatómica y funcionalmente mediante ecografía y medición de flujo mediante dilución ultrasónica vs vigilancia clínica, hubo un número significativamente menor de trombosis en el grupo de intervención junto con una mejor supervivencia asistida tras un seguimiento de un año(341), lo que parece indicar que la combinación de las variables anteriormente mencionadas (ambas medibles por ecografía) es beneficiosa para mejorar la supervivencia del acceso vascular.

Para resumir los apartados anteriores, podemos decir que una estenosis es significativa o tiene un elevado riesgo de trombosis si presenta los siguientes criterios (los dos primeros y uno o más de los marcados en **negrita**):

- Disminución del calibre vascular $\geq 50\%$ (319, 320, 339, 340)
- Ratio VPS entre zona estenótica y no estenótica de 2:1 o superior(321, 339, 340)
- **Tamaño de la luz residual < 2 mm(339)**
- **Flujo del acceso calculado < 600 ml/min(339)**
- **Descenso en el flujo $> 25\%$ respecto al flujo basal(325, 339)**

Por último, como resumen general del capítulo, podemos decir que la ecografía ha demostrado su utilidad en la monitorización del acceso vascular al aportar información anatómica y funcional que, mediante una combinación de criterios que evalúan el riesgo de trombosis de la FAV, permite la toma de decisiones sobre el tratamiento de la lesión (tratamiento conservador vs intervencionismo en forma de reparación quirúrgica o endovascular) de forma precoz, lo que ha demostrado disminuir la tasa de trombosis y pérdida de los accesos en varios trabajos y permite evitar el intervencionismo innecesario sobre una lesión con escasa probabilidad de trombosis solo por el mero hecho de su presencia.

[MATERIAL Y MÉTODO]

1. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

En la introducción hemos recalcado la dificultad de lograr una FAV funcional remarcando la baja supervivencia **primaria** de las mismas, y señalando que a pesar de dicha dificultad es el acceso más adecuado para HD comparado con las otras dos posibles alternativas, por lo que la identificación de factores de riesgo fiables (aislados o en combinación) que permitan identificar aquellas FAV que presenten un alto riesgo de fracaso permitiría un seguimiento más estrecho de las mismas y un tratamiento precoz de las complicaciones, permitiendo aumentar la supervivencia **secundaria** y el número de FAV funcionantes, disminuyendo paralelamente la necesidad de la colocación de catéteres “puente” por pérdida del acceso vascular. El hallazgo de dichos factores de riesgo ha sido el objetivo de numerosos estudios, como vimos en el apartado 1.3 de la introducción, sin que ninguno de los factores analizados en la misma consiguiera ser un candidato firme a factor de riesgo. Sin embargo, estos factores han sido estudiados en diferentes trabajos, por lo que se han usado poblaciones diferentes, que podrían no ser comparables entre sí, haciendo énfasis en que la mayoría de estos trabajos se han realizado en población americana, y una minoría de ellos en población europea sin haber casi ningún estudio de cualquiera de los factores mencionados en población española. Por ello, la finalidad del presente trabajo de tesis es demostrar que parámetros relacionados con la anatomía vascular junto con factores relacionados con la calcificación vascular y mediadores de inflamación determinados sobre una población española de enfermos renales con ERC estadio G5 permiten estratificar el riesgo de fallo primario de la FAV.

Dado el creciente interés por el efecto de la calcificación vascular sobre la supervivencia de la FAV (manifestado en forma de un número creciente de artículos publicados en referencia al tema), el **objetivo primario** es el análisis del papel de presencia de calcificación vascular (en forma de pruebas complementarias que permiten calificar el grado de calcificación presente, o mediante alteraciones en los niveles de ciertas moléculas), conjuntamente con un estudio de la anatomía vascular previa a la creación del acceso, como marcadores predictivos del fracaso **precoz** (definido como un tiempo ≤ 6 semanas desde la creación de la FAV) y la supervivencia primaria de la FAV. Como **objetivos secundarios**, estudiaríamos el

papel pronóstico de marcadores moleculares de carácter inflamatorio y de disfunción endotelial sobre el fracaso **precoz** y la supervivencia de la FAV, junto con el estudio del papel de marcadores clínicos y bioquímicos de nutrición, así como de la presencia de síndrome metabólico, sobre el fracaso y la supervivencia de la FAV mediante la detección precoz de disfunción del acceso (en forma de trombosis, estenosis o falta de maduración) mediante exploración clínica y ecografía Doppler.

2. TAMAÑO MUESTRAL

Para establecer una relación causal significativa entre los diversos factores de riesgo del estudio y el fracaso de la FAV, se procedió al cálculo del tamaño muestral en relación al número de posibles fracasos del acceso esperados durante la duración del trabajo. Dado que en estudios anteriores se ha observado una prevalencia de fracaso de la FAV que oscila entre el 20 y el 50%, decidimos utilizar como referencia la mediana de dichos valores (35%) como prevalencia de disfunción teórica, y asumiendo una presencia de disfunción en nuestro centro del 20% (cifra obtenida tras un análisis preliminar de años anteriores al estudio), se calculó un tamaño muestral de 118 pacientes (para incluir unas posibles pérdidas del 25%), con un error alfa del 0,05 y un error beta de 0,1.

3. POBLACIÓN A ESTUDIO Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN

Se sometió el protocolo del presente estudio al Comité de Ética del hospital Vall d'Hebrón para su revisión, obteniendo su aprobación. El protocolo se elaboró de acuerdo a la Declaración de Helsinki (edición 6, revisión del año 2000), y se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes que se incluyeron en el estudio.

Los pacientes se reclutaron de entre aquellos pacientes afectos de ERC estadio G5 candidatos a TSR mediante diálisis, con los siguientes criterios de inclusión/exclusión:

Criterios de inclusión: pacientes **incidentes** para TSR mediante HD.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que hubieran optado por la diálisis peritoneal como TSR.
- Pacientes no candidatos a TSR.
- Pacientes portadores de un acceso vascular nativo (FAV o prótesis de PTFE funcionante o no funcionante).
- Pacientes no tributarios de una FAV como acceso vascular.
- Pacientes portadores de un catéter tunelizado o percutáneo.

Se decidió incluir únicamente pacientes incidentes para HD y que no dispusieran de un acceso vascular previo (en forma de acceso nativo no funcionante o de catéter percutáneo/tunelizado) para evitar la presencia de variables de confusión al analizar los resultados de los marcadores inflamatorios, ya que tanto la diálisis como la presencia de un catéter pueden suponer un factor que eleve el estado inflamatorio del paciente, como mencionamos en el apartado 3.8 de la Introducción. Además, la HD provoca una aceleración de la calcificación vascular, por lo que interferiría con el análisis de los factores moleculares de la calcificación actuando como variable de confusión. Por estas razones decidimos excluir del estudio a aquellos pacientes prevalentes en HD y/o que fueran portadores de un catéter.

4. RECOGIDA DE LAS VARIABLES CLÍNICAS DE INTERÉS

Previamente a la confección de una FAV, el paciente realizaba una visita basal para la recogida de las siguientes variables clínicas:

- **Variables demográficas:** edad, sexo, etiología de su ERC, tiempo aproximado de evolución de su ERC (en años), hábito tabáquico y número de cigarrillos/día (en caso de ser fumador activo o ex-fumador), índice de Charlson corregido por la edad, que comprende los siguientes apartados:
 - Infarto de miocardio: evidencia en historia clínica de hospitalización por dicho motivo con evidencia del mismo en ECG al ingreso y/o pruebas complementarias (gammagrafía de perfusión, cateterismo cardíaco) realizados durante la hospitalización.
 - Insuficiencia cardíaca: evidencia en la historia clínica de ingresos en Urgencias u hospitalizaciones catalogadas como descompensaciones de una insuficiencia cardíaca, y/o diagnóstico de la misma mediante pruebas complementarias (ecocardiograma).

- Vasculopatía periférica: presencia de claudicación intermitente, episodios de isquemia arterial aguda presentes en la historia clínica, portador de bypass arterial periférico, presencia de aneurisma aórtico > 6 cm de diámetro.
- Enfermedad cerebrovascular: evidencia en la historia clínica de hospitalización por accidente vascular cerebral con mínimas secuelas o de accidente isquémico transitorio.
- Demencia: evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo progresivo crónico, o diagnóstico de la misma.
- Enfermedad respiratoria crónica: evidencia en historia clínica o en exploraciones complementarias de enfermedad respiratoria crónica de cualquier tipo, incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma.
- Enfermedad del tejido conectivo: incluye la presencia de lupus, polimiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, arteritis de Horton y artritis reumatoide.
- Úlcera gastroduodenal: incluyendo antecedentes de úlcera sangrante o realización de tratamiento erradicador de *H. pylori*.
- Hepatopatía crónica leve: evidencia en historia clínica de hepatopatía crónica de cualquier causa sin acompañarse de hipertensión portal o episodios de descompensación ascítico-edematosa o encefalopática.
- Diabetes mellitus: evidencia en historia clínica de dicho diagnóstico o bien paciente en tratamiento con antidiabéticos orales o insulina, pero sin presencia de complicaciones micro o macroangiopáticas.
- Hemiplejía: evidencia en historia clínica o exploración física de la presencia de hemiplejía secundaria a accidente vascular cerebral u otra condición.
- Enfermedad renal crónica moderada/severa: condición cumplida por todos los pacientes incluidos en el estudio, y ya definida en el capítulo de introducción (apartado 1.1).
- Diabetes mellitus con lesión de órgano diana: evidencia en historia clínica de la presencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía de causa diabética, así como episodios de cetoacidosis diabética y descompensación hiperosmolar.

- Neoplasia sólida: evidencia en historia clínica de antecedentes de neoplasia (tratada o en proceso de tratamiento) sin evidencia de metástasis.
 - Leucemia: evidencia en la historia clínica de leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y cualquier tipo de leucemia aguda.
 - Linfoma: evidencia de cualquier tipo de linfoma, enfermedad de Walderstrom o mieloma múltiple.
 - Hepatopatía crónica moderada/severa: evidencia en historia clínica de hepatopatía crónica de cualquier causa con evidencia de hipertensión portal o descompensaciones ascítico-edematosas o encefalopáticas.
 - Neoplasia sólida con metástasis: evidencia en historia clínica de antecedente de neoplasia sólida de cualquier tipo con metástasis documentadas.
 - Presencia de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Presencia de infección por VIH confirmada por serología con presencia de episodios de infecciones oportunistas severas o neoplasias compatibles o cifras de linfocitos T CD4 < 200/μL.
- **Tratamiento actual del paciente:** recogida de medicación antihipertensiva, así como del uso de estatinas, uso de antiagregantes y tipo de antiagregación, uso de anticoagulantes, uso y dosis de análogos de la vitamina D, uso o no de eritropoyetina (EPO). Para evitar la generación de subgrupos con poca potencia estadística al recoger el tipo y dosis de EPO utilizada se decidió estandarizar las diferentes dosis y posologías a C.E.R.A. de administración quincenal mediante la siguiente conversión: 1 mg darbepoetina = 1,2 mg C.E.R.A. Esta conversión se adoptó tras realizar una revisión de la literatura(342-344) y mediante los resultados de la administración de dicha presentación en nuestro centro, además de considerar la evidencia de otros artículos de la necesidad de disminuir dosis(345, 346) en caso de utilizar la pauta de conversión más común (15 μg darbepoteina semanales = 50 μg C.E.R.A. mensuales, 20 μg darbepoteina semanales = 75 μg C.E.R.A. mensuales, 30 μg darbepoteina semanales = 100 μg C.E.R.A. mensuales, 40 μg darbepoteina semanales = 125 – 150 μg C.E.R.A. mensuales, 40 – 80 μg

darbepoteina semanales = 200 µg C.E.R.A. mensuales, > 80 µg darbepoteina semanales = 360 µg C.E.R.A. mensuales)(347-350).

5. RECOGIDA DE LAS VARIABLES ANALÍTICAS DE INTERÉS

Durante la visita basal se procedió a la realización de un control analítico mediante la extracción de sangre venosa por venopunción estándar para la determinación de las siguientes variables bioquímicas, que fueron determinadas en el laboratorio de análisis de rutina del hospital Vall d'Hebrón a las 24 – 48h de su extracción:

- **Variables relacionadas con la anemia:** valores de hemoglobina (Hb) (g/dl) y hematocrito (Hto) (%), niveles de ferritina (Ferrit) (ng/ml).
- **Variables relacionadas con el metabolismo óseomineral:** niveles de calcio, fósforo y magnesio (en mg/dl), 25-hidroxi-vitamina D (25OH-VD) (ng/ml) y fosfatasa alcalina ósea (UI/L).
- **Variables relacionadas con el estado nutricional:** niveles de colesterol total (mg/dl), colesterol *high density lipoprotein* (HDL) (mg/dl), triglicéridos (TG)(mg/dl), albúmina (g/dl), prealbúmina (mg/dl).

6. RECOGIDA DE LAS VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS DE INTERÉS.

También durante la visita basal se procedió a pesar al paciente en una báscula digital (con una precisión de 0,1 kg), y a medir la talla (en cm, con una precisión de 1 mm) con el paciente en bipedestación y cabeza erguida; en el caso de pacientes en silla de ruedas con imposibilidad de levantarse de la misma, se procedió a la medición de la altura de la rodilla, con un ángulo de 90° entre el mismo y la pantorrilla, desde la parte superior de la rodilla hasta el borde inferior del talón, obteniendo la altura aproximada de tablas antropométricas poblacionales(351).

Todas las mediciones fueron realizadas por el autor de la presente tesis sin cambiar nunca los instrumentos de medida. Además, se registraron las siguientes medidas antropométricas:

- **Medición del pliegue tricipital:** la medida se realizó con el paciente sin prendas de vestir en tronco y brazos y en bipedestación siempre que fue posible; en caso de inestabilidad, se le solicitaba que apoyara el miembro superior sobre el que no se realizaba la medición sobre una superficie para mejorar su estabilidad. En aquellos pacientes que se hallaran en silla de ruedas, se les solicitó que dejaran relajada la extremidad superior sobre la que se realizaría la medición, y se procedió a la realización de la misma con el paciente en su silla. En todos los casos, se procedió a medir la distancia entre olécranon y acromion, con marcaje del punto medio entre los mismos. En dicho punto se tomó un pellizco vertical de piel colocando los dedos índice y pulgar del examinador a dos centímetros de distancia para tomar el pellizco. Se procedió a la aplicación de un plicómetro (plicómetro Harpenden *Skinfold Caliper*, precisión 0,2 mm) a un centímetro de los dedos, manteniendo el pliegue, con lectura (en mm) a los 3 segundos de su colocación. En caso de duda, se les pidió que realizaran una extensión del brazo para comprobar que en el pellizco no se hallara incluido músculo. Se realizaron dos nuevas medidas más y se registró la mediana de las tres mediciones. Para asegurar mayor fiabilidad, se realizó el registro en ambas extremidades para utilizar la media de las medianas obtenidas para el análisis.
- **Medición de la circunferencia del brazo:** en el punto marcado anteriormente, y por medio de una cinta métrica inextensible, se procedió a realizar la medición en el plano horizontal (en cm, con precisión de 1 mm) del perímetro del brazo. Nuevamente la medida se realizó en ambas extremidades para utilizar la media de las mismas en los análisis.
- **Medición del perímetro abdominal:** con el paciente en posición ortostática y las extremidades relajadas, se tomó medida del perímetro del abdomen a la altura del ombligo sin hallarse el paciente en espiración mediante cinta métrica inextensible, con una precisión de 0,1 mm. Se decidió este protocolo de medida por su comodidad y tras consultar en la literatura que no presenta

diferencias con el método de referencia¹ en cuanto a la evaluación del riesgo cardiovascular relacionado con la obesidad(352).

Dado que el autor no ha hallado tablas de los parámetros antropométricos mencionados para la población afecta de ERC G5, se han utilizado las tablas de referencia de la población general española disponibles (aunque son bastante antiguas) reproducidas en el **Apéndice A**.

Combinando la medición del perímetro abdominal con el valor del colesterol y los triglicéridos, y la toma de ciertas medicaciones, se registró si el paciente cumplía criterios de síndrome metabólico según criterios de la *American Heart Assotiation* 2005(232), que indicamos en la **Tabla 2.1** (necesidad de tres o más criterios para su diagnóstico):

Tabla 2.1. Criterios diagnósticos de síndrome metabólico AHA 2005	
Obesidad (P.abdominal)	Hombres: valor \geq 102 cm Mujeres: valor \geq 88 cm
Disipemia	TG \geq 150 mg/dl o toma de medicación para disminuir los niveles Colesterol HDL $<$ 40 mg/dl (varones) ó $<$ 50 mg/dl (mujeres) o toma de fármacos para aumentar sus niveles
Presión arterial	Valores \geq 130/85 o toma de medicación hipotensora
Glicemia	Valores \geq 100 mg/dl en ayunas o toma de antidiabéticos orales o insulina

7. RECOGIDA DE VARIABLES RELACIONADAS CON LA RIGIDEZ ARTERIAL

Para evaluar el grado de rigidez arterial y calcificación vascular, se determinó el grado de calcificación aórtica a todos los pacientes incluidos en el estudio mediante una radiografía lateral de columna lumbar, empleando el índice de Kauppila(353). Decidimos emplear la escala de Kauppila en vez de la de Adragao por su mayor sencillez de programación y comodidad del paciente (únicamente precisa de una radiografía, no de dos) y para incluir un índice de calcificación vascular que se haya

¹ El método de referencia, que puede encontrarse en el protocolo de medición de la cintura abdominal y del índice cintura/cadera de la Organización Mundial de la Salud, indica que la medida debe realizarse en la distancia media entre las crestas ilíacas y la última costilla.

relacionado con el grado de calcificación coronaria medida por tomografía computerizada (*Coronary Artery Calcification* o CAC, medido por la escala de Agatson)(354). La escala de Kauppila estudia la presencia de calcificaciones en la pared aórtica abdominal (paredes anterior y posterior) a nivel de las vértebras lumbares L1-L4 asignando una puntuación de 0 a 3 puntos según el grado de calcificación presente en cada segmento y en cada pared (anterior o posterior), hasta un total de 24 puntos; a continuación se adjunta un esquema para clarificar los lugares de medición (**Figura 2.1**) y una tabla (**Tabla 2.2**) con las diferentes definiciones de calcificación en las paredes vasculares y sus correspondientes puntuaciones.

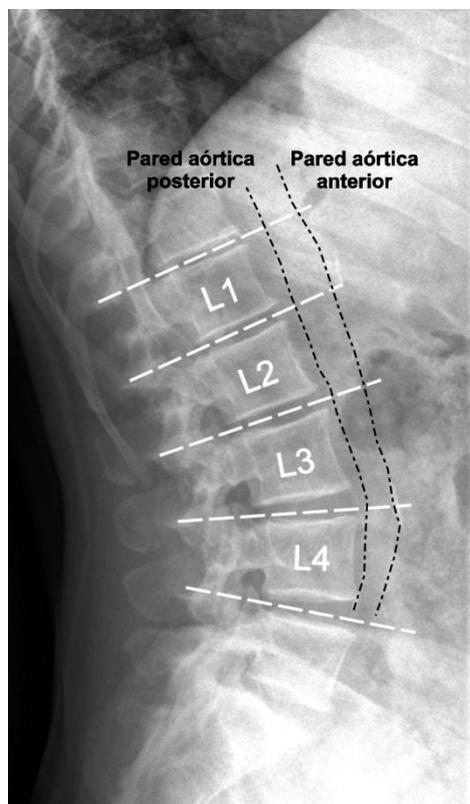


Figura 2.1. Esquema que muestra los segmentos de medición de la calcificación aórtica con los límites correspondientes a cada segmento, así como la distinción entre pared anterior y posterior de la aorta, para poder puntuar cada segmento de cada pared.

Tabla 2.2. Escala de valoración de la calcificación aórtica de Kauppila

Ausencia de calcificación	0 puntos
Calcificación menor o igual a 1/3 del cuerpo vertebral	1 punto
Calcificación menor o igual a 2/3 del cuerpo vertebral	2 puntos
Calcificación de toda la longitud del cuerpo vertebral	3 puntos

También para evaluar el grado de rigidez vascular del paciente, durante la visita basal el autor del presente trabajo realizó una medición tanto de la morfología de la onda de pulso (con medición de la presión de pulso, la presión de aumento y el índice de aumento corregido para una frecuencia cardíaca de 70x') de ambas EESS a nivel de la arteria radial, junto con dos mediciones de la velocidad de onda de pulso carótido-femoral (en m/s), registrando la media de ambas para el análisis, mediante tonometría de aplanación (SphygmoCor EM3). Estas mediciones se llevaron a cabo con el paciente en decúbito supino con 10 minutos de reposo antes de iniciar las mediciones, con toma de una medida de la presión arterial previa a las mismas mediante esfigmomanómetro automático Omron®. Tras localizar el pulso radial, realizando una leve hiperextensión de la muñeca, se colocó con suavidad el tonómetro sobre el punto de latido de pulso y se realizó la medición de la morfología de la onda de pulso, suspendiéndose cuando se logró una lectura con escasa variación (presencia de un índice de operador > 95%) entre las ondas de pulso, siempre que fue posible (salvo en pacientes con fibrilación auricular crónica o temblor distal). Para la medición de la velocidad de ondas de pulso, tras colocar electrodos en ambas EESS y extremidad inferior izquierda conectados al aparato de medición para monitorización del ritmo cardíaco, se colocó suavemente el tonómetro a nivel de la zona de pulsación de la arteria carótida común derecha y se realizó una medición de la morfología de la onda de pulso coordinada con el ECG durante 11 segundos; tras obtener una buena medición, se aplicó el tonómetro a la zona de mayor pulso femoral derecho y se realizó medida de la morfología de onda de pulso correspondiente; el aparato realizó los cálculos para determinar la velocidad de la onda. En caso de presentar una variabilidad amplia (desviación estándar calculada > 10%) se tomaron nuevas medidas, seleccionando aquellas con presencia de menor variabilidad en caso de que todas las medidas tomadas presentaran una variabilidad > 10% (como en pacientes afectados de fibrilación auricular crónica). La medición de la velocidad de onda de pulso fue imposible en aquellos pacientes con vasculopatía periférica severa o excesivo panículo adiposo a nivel femoral, al ser imposible captar el pulso con el tonómetro del aparato.

8. RECOGIDA DE MUESTRAS PARA LA DETERMINACIÓN DE BIOMARCADORES MOLECULARES

Durante la visita basal, además de la extracción sanguínea correspondiente a la determinación de los parámetros analíticos detallados, se realizó una extracción de sangre adicional para la obtención de los biomarcadores de interés en el presente estudio. Dicha muestra fue centrifugada (centrífuga Hermle Z 326K), tras un responso de 30 minutos a temperatura ambiente, a 3000 revoluciones por minuto a temperatura de 25°C durante 10 minutos para proceder a la separación de suero y elementos formes, congelando posteriormente la muestra obtenida a -70°C para su almacenamiento hasta el procesado de las muestras.

Tras realizar una revisión bibliográfica sobre biomarcadores moleculares y fracaso del acceso vascular, detallada en el apartado 3.9 de la introducción, se decidió la determinación de las siguientes moléculas como posibles biomarcadores:

- **Moléculas relacionadas con la inflamación:** IL-6 (comprendida tanto la forma libre como la unida a receptor soluble) (pg/ml), proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) (pg/ml).
- **Moléculas de adhesión:** VCAM-1 (pg/ml), ICAM-1 (pg/ml).
- **Moléculas relacionadas con la calcificación vascular:** osteopontina (OPN) (pg/ml), osteoprotegerina (OPG) (pg/ml), FGF-23 (pg/ml), fetuína A (pg/ml), PTH (formas 1-86 o 7-86) (pg/ml).
- **Moléculas relacionadas con la disfunción endotelial:** factor von Willebrand (pg/ml).

Aunque no hallamos bibliografía al respecto, dada la importancia cada vez mayor que parece tener la calcificación vascular en relación al fracaso de la FAV, se decidió incluir la OPN y el FGF-23 para estudiar si ejercían algún papel en el fracaso del acceso vascular. Se incluyó la PTH en el grupo de determinación debido a causas técnicas: durante el periodo de realización del estudio, en nuestro centro se cambió el método de determinación de la PTH en dos ocasiones, sin existir una equivalencia entre los dos nuevos métodos y el método anterior de determinación, o

entre los dos nuevos métodos entre sí, por lo que se decidió realizar una nueva determinación de la molécula por el mismo método a todos los pacientes para obtener valores aptos para el análisis, sin presentar una variabilidad que podría ser atribuida al diferentes métodos de determinación.

Aunque en el listado de hallan varias moléculas sobre las que existe bibliografía, dicha bibliografía es escasa, y además realizada en diferentes poblaciones de muestra al hallarse el listado completo de moléculas repartidas entre diferentes estudios. Por ello, dada la escasez de la bibliografía y la posible heterogeneidad de las poblaciones utilizadas entre los diferentes ensayos clínicos, se decidió la determinación del mayor número de biomarcadores en la misma muestra.

Para la determinación de las diversas moléculas se decidió utilizar placas multiplex para el análisis de varios posibles biomarcadores en una misma muestra en lugar de ELISA convencionales, optando finalmente por la adquisición de placas Merck Millipore® tras un análisis coste/beneficio con diversas casas comerciales. Al ser un proyecto ambicioso desde el punto de vista molecular y al presentar las diversas determinaciones moleculares precios elevados, se decidió esperar a la conclusión del estudio para proceder a la determinación de las muestras para eliminar una posible variabilidad interplaca (al adquirirse todas las placas del mismo lote) y poder precisar con exactitud si el coste total de la determinación se ajustaba a nuestro presupuesto. Las placas utilizadas presentan las características siguientes:

- *Human Bone Magnetic Bead Pannel (HBNMAG-51K)*
 - Concentraciones de las diluciones de referencia: IL-6 1 – 6.000 pg/ml, leptina 49 – 200.000 pg/ml, OPG 7 – 30.000 pg/ml, OPN 98 – 400.000 pg/ml, PTH 5 – 20.000 pg/ml, FGF-23 37 – 150.000 pg/ml.
 - Coeficiente de variación intraensayo: IL-6 7%, leptina 5%, OPG 5%, OPN 2%, PTH 4%, FGF-23 8%.
 - Coeficiente de variación interensayo: IL-6 13%, leptina 11%, OPG 11%, OPN 12%, PTH 9%, FGF-23 12%.

- *Human Cardiovascular Disease Magnetic Bead Pannel 2 (HCVD2MAG-67K)*
 - Concentraciones de las diluciones de referencia: VCAM-1 0,122 – 500 ng/ml, ICAM-1 0,085 – 350 ng/ml.
 - Coeficiente de variación intraensayo: VCAM-1 < 15%, ICAM-1 < 15%.
 - Coeficiente de variación interensayo: VCAM-1 < 20%, ICAM-1 < 20%.
- *Human Cardiovascular Disease Magnetic Bead Pannel 3 (HCVD3MAG-67K)*
 - Concentraciones de las diluciones de referencia: PCRus 0,012 – 50 ng/ml, fetuína A 0,244 – 1.000 ng/ml, factor von Willebrand 0,244 – 1.000 ng/ml.
 - Coeficiente de variación intraensayo: PCRus < 15%, fetuína A < 15%, factor von Willebrand < 15%.
 - Coeficiente de variación interensayo: PCRus < 20%, fetuína A < 20%, factor von Willebrand < 20%.

9. REALIZACIÓN DE MAPEO VASCULAR PREQUIRURGICO

Una vez finalizada la visita basal, con la recogida de las variables correspondientes, el paciente era evaluado en un gabinete formado conjuntamente por un nefrólogo y un cirujano vascular con amplia experiencia en la creación de accesos vasculares para la elección de su primer acceso vascular.

Tras repasar su historia clínica para comprobar si el paciente era portador de marcapasos/desfibrilador implantable, había sido portador en algún momento de un catéter central (de medicación o para diálisis, percutáneo o tunelizado) o se había realizado un cateterismo cardíaco para evitar la elección de lugares donde pudiera existir un riesgo de HNI por una lesión vascular anterior, se procedía a realizar una exploración física de las extremidades. En primer lugar, se comprobaba la calidad de los pulsos radial y humeral de ambas EESS, así como la presencia de cicatrices o malformaciones que pudieran dificultar la creación del acceso, junto con una verificación de la integridad del arco arterial palmar mediante la maniobra de Allen. A continuación, y tras proceder a la colocación de un torniquete, se exploraba

visualmente la red venosa de la extremidad, procediendo a la palpación de la misma buscando posibles áreas de fibrosis o trombosis.

Aunque la exploración física fuera favorable, se procedía a realizar un mapeo ecográfico sistemático (mediante un ecógrafo Phillips HD11 *Ultrasound System*) a todos los pacientes incluidos en el estudio para la medición de los diámetros vasculares, inicialmente por parte del cirujano vascular y posteriormente por el autor, tras haber validado dicho cirujano la precisión de las mediciones realizadas por él tras un periodo de evaluación. Con el paciente en sedestación y la extremidad apoyada en la camilla o sobre una de sus rodillas, en primer lugar se realizaba la medición del calibre arterial (en cm), junto con registro de la velocidad picosistólica (VPS) (en cm/s), el índice de resistencia (IR), el flujo arterial (en ml/min) y la presencia/ausencia de calcificaciones visibles por ecografía (en forma de una lámina hiperecogénica a nivel de la pared vascular), a nivel radial y en caso de no fuera posible una FAV radiocefálica se registraron las mismas mediciones a nivel humeral. A continuación, se colocaba nuevamente un torniquete a nivel proximal y se exploraba ecográficamente la integridad y diámetro de la vena cefálica del antebrazo en primer lugar, y de la vena cefálica humeral y la vena basílica en caso de una pobre red venosa a nivel distal, con registro del diámetro de la vena elegida para crear el acceso vascular (en cm). La exploración se iniciaba por la extremidad no dominante en caso de que no hubiera contraindicaciones para ello, y a continuación se exploraba la extremidad dominante en caso de que la anterior no fuera adecuada para la creación de un acceso vascular. Tras concluir la exploración ecográfica, se decidía el tipo de acceso vascular más idóneo para el paciente, dadas sus características clínicas y los hallazgos ecográficos, y teniendo en cuenta el ritmo de deterioro de su función renal.

10. CREACIÓN QUIRÚRGICA DE LA FAV

Tras decidir el tipo de FAV más idónea para el paciente según los resultados del mapeo vascular, se procedió a la programación de la intervención quirúrgica, en forma de anestesia local ambulatoria o locoregional con ingreso de 24 horas según el tipo de acceso a realizar (local para FAV radiocefálicas o humerocefálicas, locoregional para FAV humerobasílicas con superficialización). En todos los casos, la intervención fue realizada por uno de los cinco cirujanos del servicio de Angiología y Cirugía Vascular de nuestro centro con experiencia en la creación de

accesos vasculares, con la ayuda de un residente supervisado. Todas las anastomosis fueron término-laterales, y las suturas de cierre cutáneo se realizaron mediante puntos intradérmicos (en caso de accesos con anestesia local) o grapas quirúrgicas (en caso de accesos creados con anestesia locoregional).

11. SEGUIMIENTO DE LOS ACCESO VASCULARES CREADOS

Tras la creación del acceso vascular, el paciente era citado nuevamente al gabinete conjunto de Nefrología y Cirugía Vascular para evaluar el resultado de la cirugía al cabo de 7 – 10 días de la intervención. En dicha visita se evaluaban posibles signos de infección de la herida quirúrgica, el estado de cicatrización de la misma y, en caso necesario, se retiraban total o parcialmente las grapas quirúrgicas. Se comprobó la funcionalidad del acceso mediante exploración física (presencia de thrill y soplo en el acceso) así como por exploración ecográfica de la FAV realizada por el autor con supervisión inicial del cirujano vascular y posteriormente en solitario, tras un periodo de validación en que se comprobó la exactitud de las medición realizadas por el mismo con las realizadas por el cirujano vascular, con registro de los siguientes parámetros vasculares con el paciente en sedestación con la extremidad apoyada en la camilla o en la rodilla del paciente:

- **Arteria nutricia:** diámetro arterial (en cm), VPS (cm/s), IR y flujo (en ml/min) de la arteria radial (en caso de FAV radiocefálicas) o de la arteria humeral (en caso de FAV humerocefálicas y humerobasílicas).
- **Vena arterializada:** se realizaban idénticas mediciones a los comentados e nivel arterial a tres niveles (a 3 – 5 cm de la anastomosis, en la porción media del acceso y en la parte más proximal del mismo), siempre en un tramo recto del acceso (si era posible), evitando la compresión por parte de la sonda del ecógrafo.

Además de lo anterior, se comprobaba la presencia eventos de interés en el acceso recién creado:

- **Trombosis:** presencia de material hiperecogénico en el interior de la luz vascular, con oclusión completa de la luz vascular y ausencia de flujo en el acceso tras el mismo (trombosis total) o con oclusión parcial de la luz vascular y flujo presente (trombosis parcial).

- **Estenosis:** presencia de dos o más de los siguientes criterios:
 - Flujo del acceso vascular calculado < 600 ml/min.
 - Disminución del diámetro vascular $\geq 50\%$.
 - VPS en la zona sospechosa de estenosis > 400 cm/s.
 - Ratio VPS zona sospechosa/zona normal de 2:1 o superior.

En caso de presencia de trombosis, el paciente era evaluado para la creación de un nuevo acceso vascular más proximal en la misma visita. En caso de estenosis, se evaluaba la opción de una reanastomosis quirúrgica versus la creación de un nuevo acceso vascular más proximal. No se consideraba que fuera tributario a procedimientos endovasculares por hallarse las lesiones quirúrgicas aún en proceso de cicatrización.

Si el acceso vascular era permeable, el paciente realizaba la siguiente visita de control al mes de la creación de la FAV, con nuevo registro de las variables anteriormente mencionadas, y descartando la presencia de trombosis o estenosis (usando los criterios anteriores), nuevamente realizado por el autor de este trabajo. En caso de trombosis, se procedía a la evaluación de un nuevo acceso en conjunción con Cirugía Vascular, y en caso de estenosis, se intentaba su rescate mediante procedimientos endovasculares versus la reparación quirúrgica (en caso de ser ésta una opción posible). En caso de fracaso de ambas opciones de tratamiento, se procedía a la evaluación de un nuevo acceso. En este caso también se contemplaba la **falta de maduración** del acceso (definido por las características de palpación, soplo y thrill detectadas a la exploración física por personal experto o como la presencia de diámetro venoso < 6 mm y un flujo de la FAV calculado < 500 ml/min) como un evento de interés, buscando ecográficamente su causa (estenosis yuxtastomótica o flujo insuficiente a nivel de la arteria nutricia en caso de ausencia de estenosis).

En caso de que la visita al mes mostrara un acceso adecuado, el paciente realizaba visitas de control ecográfico con el autor de este trabajo cada 3 – 4 meses para seguir la evolución del acceso y descartar la presencia de complicaciones. En caso de hallar complicaciones, la actitud a seguir era idéntica a la presencia de complicaciones al mes de creación de la FAV. Una vez que el paciente iniciara TSR mediante HD, con registro de la fecha de inicio de la misma, se reprogramaban visitas de control para la evaluación del acceso al mes de inicio de

la HD y a los 6 meses del inicio de la misma, siempre con registro de las variables mencionadas, y con un protocolo de actuación ante la presencia de complicaciones idéntico al mencionado a partir del mes de la creación del acceso.

Además de los controles ecográficos periódicos, se procedía a un estudio completo del paciente (con nueva realización de analítica y determinación de biomarcadores y evaluación nutricional) en las siguientes visitas debido a su relevancia: al mes de inicio de diálisis y a los 6 meses de inicio de la técnica (visita final del estudio). En caso de presentar un evento de interés, se realizaba nueva extracción sanguínea para la toma de biomarcadores.

Se consideraba que un paciente había finalizado el estudio cuando realizaba el control de su FAV a los 6 meses de iniciar diálisis sin incidencias, alcanzaba la fecha de cierre del estudio sin incidencias sobre su acceso vascular, o presentaba un evento de interés (trombosis, estenosis o falta de maduración).

El esquema de seguimiento y las pruebas complementarias realizadas de las principales visitas pueden resumirse en la **Tabla 2.1** reproducida a continuación. No se hallan representadas las visitas de control cada 3 – 4 meses por simplicidad.

	VISITA BASAL	VISITA 1	VISITA 2	VISITA 3	VISITA 4
Datos demográficos, índice de Charlson y determinación de rigidez vascular*	X				
Pauta de medicación	X		X	X	X
Evaluación nutricional	X		X	X	X
Evaluación de anemia y enfermedad ósea	X		X	X	X
Valoración ecográfica del acceso vascular	X	X	X	X	X
Determinación de biomarcadores	X				

Tabla 2.1. Esquema de visitas del presente estudio, con las determinaciones realizadas en cada visita señaladas con una "X". VISITA 1: Realizada a la semana de la creación del acceso vascular; VISITA 2: Realizada al mes de la creación del acceso vascular; VISITA 3: Realizada al mes de inicio de TSR mediante HD; VISITA 4: Realizada a los 6 meses de inicio de TSR mediante HD.

* La determinación de la rigidez vascular comprende la determinación del índice de Kauppila, la evaluación de la morfología de la onda de pulso y la determinación de la velocidad de la onda de pulso.

12. CÁLCULO DE VARIABLES DERIVADAS DE LAS ANTERIORES

Además de recoger las variables mencionadas en los apartados anteriores en los momentos indicados, se procedió a la inclusión de una serie de variables calculadas a partir de otras variables recogidas durante las visitas:

- **Índice de masa corporal (IMC):** se procedió al cálculo de esta variable utilizando la talla basal del paciente, y el peso registrado en la visita correspondiente, utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{IMC} = \text{Peso (en kg)} / (\text{Talla, en m})^2$$

- **Colesterol LDL:** se obtuvieron los valores del colesterol LDL en cada visita correspondiente mediante la fórmula de Friedewald reproducida a continuación siempre que los valores de triglicéridos fueran inferiores a 400 mg/dl, de acuerdo con las recomendaciones de uso de la fórmula:

$$\text{LDL} = \text{Colesterolo total} - \left(\text{HDL} + \frac{\text{TG}}{5} \right)$$

- **Colesterol no HDL:** dada la potencial inexactitud de la fórmula de cálculo de LDL, y que ésta no tiene en cuenta otras partículas lipídicas aterogénicas como los *very low density lipoprotein* (VLDL) o los *intermediate density lipoprotein* (IDL), incluimos también el cálculo del colesterol no HDL que agrupa el colesterol LDL y a estas moléculas:

$$\text{Colesterol no HDL} = \text{Colesterol total} - \text{HDL}$$

- **Circunferencia muscular del brazo:** da una indicación de la masa muscular del paciente, y su cálculo se realiza mediante la siguiente ecuación (resultado en cm):

$$\text{Circunf. muscular brazo (mm)} = \text{circunf. brazo (mm)} - (\text{pliegue tricípital} \times 3,1416)$$

- **Área muscular del brazo:** derivada de la anterior, con idéntico significado, se obtienen mediante la fórmula (resultado expresado en cm²):

$$\text{Área muscular brazo} = (\text{circunf. muscular brazo})^2 / (4 \times 3,1416)$$

- **Índice adiposo muscular del brazo:** expresa la proporción de masa grasa respecto a la masa magra, y su fórmula de cálculo es la siguiente (resultado expresado en cm²):

$$\text{Índice adiposo muscular} = \left[\left(\frac{\text{Perímetro brazo}^2}{4 \times 3,1416} \right) - \text{área muscul. brazo} \right] / \text{Área muscul brazo}$$

Nuevamente se tuvo que recurrir a tablas de medidas antropométricas de población general española para realizar un análisis comparativo con nuestra muestra, reproducidas en el **Apéndice A**.

13. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables discretas se expresaron como porcentaje, y las variables continuas como media y desviación típica o bien como mediana y valores máximo y mínimo en caso de excesiva dispersión o por razones de medición.

Las diferencias entre grupos se analizarán utilizando el test chi-cuadrado en caso de variables discretas, o bien el test exacto de Fisher en caso necesario. Para el análisis de las variables continuas se utilizará la t de Student o la U de Mann-Whitney en caso de no cumplir las condiciones de normalidad. En todos los casos se considerará significativo un valor de $p < 0,05$.

Para el análisis de diversas variables en relación a una respuesta se utilizarán los métodos de regresión múltiple en caso de que la variable dependiente sea continua, y la regresión logística en caso de que la variable dependiente sea discreta. Se considerarán para la elaboración del modelo de regresión final aquellas variables con un valor de $p < 0,1$ en el análisis univariado.

Para el análisis de la aparición de los eventos de interés en relación a una posible variable dependiente se utilizará el método Kaplan-Meier, realizando la comparación de grupos mediante el test de log-rank. Para el análisis de supervivencia de los accesos vasculares en relación a diversas variables de interés se utilizará el análisis de Cox, considerándose para el modelo final aquellas variables que presenten un valor de $p < 0,1$ en el análisis univariado de supervivencia.

[RESULTADOS]

1. RESULTADOS GENERALES

Desde Marzo/2011 hasta Enero/2015 se reclutaron 110 pacientes que cumplían los criterios de inclusión/exclusión, obteniendo de todos ellos consentimiento informado para su participación en el estudio. Previamente a la creación de la FAV, diecinueve pacientes (17,2% del total) fueron retirados por los siguientes motivos tras su inclusión inicial en el estudio: a) colocación de catéter tunelizado por necesidad de iniciar hemodiálisis de forma inmediata (7 pacientes, 36,8% del total de retirados), b) éxitus del paciente antes de poder crear la FAV (3 pacientes, 15,8%), c) mejoría de la función renal que provocó aplazar la fecha prevista de diálisis (2 pacientes, 10,5%), d) el paciente optó finalmente por diálisis peritoneal como TSR (2 pacientes, 10,5%), e) pérdida de seguimiento del paciente antes de la creación del acceso (2 pacientes, 10,5%), f) receptor de injerto renal antes de inicio de TSR (1 paciente, 5,3%), g) imposibilidad de creación de una FAV nativa tras la valoración por parte de Cirugía Vascular (1 paciente, 5,3%) y h) negativa del paciente a la creación de un acceso vascular tras ser evaluado y explicarle los riesgos de la intervención (1 paciente, 5,3%). La **Figura 3.1** resume lo expresado en el texto.

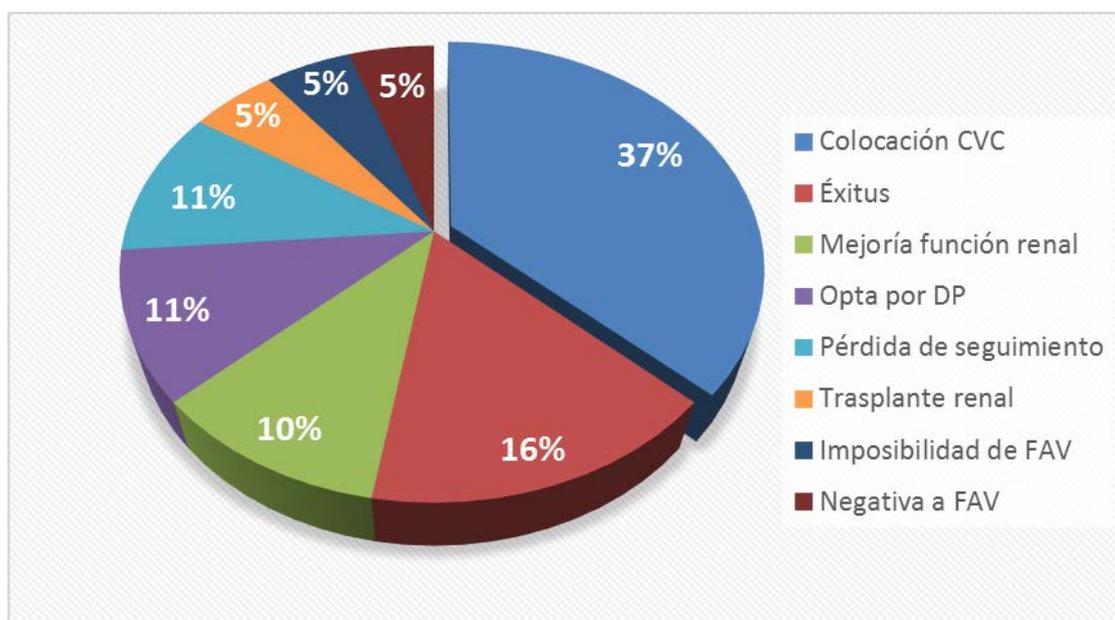


Figura 3.1. Causas de retirada del estudio antes de la creación de la FAV, tras ser incluido el paciente en el estudio. Un análisis más detallado se halla en el texto.

Los restantes pacientes reclutados (91 pacientes) recibieron su primer acceso vascular en forma de FAV, continuando con el estudio. De ellos, dos pacientes fueron retirados de forma precoz (tras un tiempo ≤ 60 días tras la creación del acceso) por los siguientes motivos: a) éxitus del paciente (1 caso) y b) cierre del estudio (1 caso); además 21 pacientes presentaron un evento de interés para el estudio en el mismo periodo de tiempo especificado anteriormente: a) estenosis de la FAV (8 pacientes, 38,1%), b) trombosis de la FAV (10 pacientes, 47,6%) y c) falta de maduración de la FAV (3 pacientes, 14,3%). En total, 68 pacientes presentaban una FAV funcionando pasados los 60 días de su creación, pudiendo subdividirse en dos categorías:

- **Pacientes que no iniciaron HD con FAV realizada (22 pacientes):** en este grupo se produjeron 13 eventos durante el seguimiento del acceso vascular repartidos como sigue: a) estenosis de la FAV (10 casos, 76,9%), b) trombosis de la FAV (1 caso, 7,7%) y c) falta de maduración del acceso tras 60 días de creación del mismo (2 casos, 15,4%). Además, en este grupo se produjeron 2 éxitus y una pérdida de seguimiento, quedando 6 pacientes con FAV funcionando al cierre del estudio.
- **Pacientes que iniciaron HD con FAV realizada (46 pacientes):** en este grupo se produjeron 7 eventos, todos ellos en forma de estenosis de la FAV (15,2% del total de pacientes en este grupo). Además, se produjeron seis retiradas de pacientes: a) dos pacientes salieron del estudio al no poder completar el seguimiento al ser receptores de un injerto renal, b) dos pacientes fueron éxitus mientras se hallaban en diálisis sin poder llegar a completar el seguimiento, c) un paciente precisó de la colocación de un CVC tunelizado por dificultades en la punción de la FAV y d) un paciente se perdió durante el seguimiento con FAV funcionando. De los restantes pacientes, 29 alcanzaron el final del seguimiento programado en el estudio sin complicaciones en su acceso vascular, y cuatro pacientes se hallaban en HD a través de su FAV sin poder terminar el seguimiento a la fecha de cierre del estudio.

En total, durante toda la duración del estudio se produjeron 41 episodios de disfunción durante diferentes periodos, como se ha mencionado en los párrafos anteriores, afectando a un 45,1% de los pacientes del estudio, con una tasa de incidencia global de 0,53 eventos por paciente y año. Las diferentes formas de disfunción de la FAV se repartieron según muestra la **Figura 3.2**.

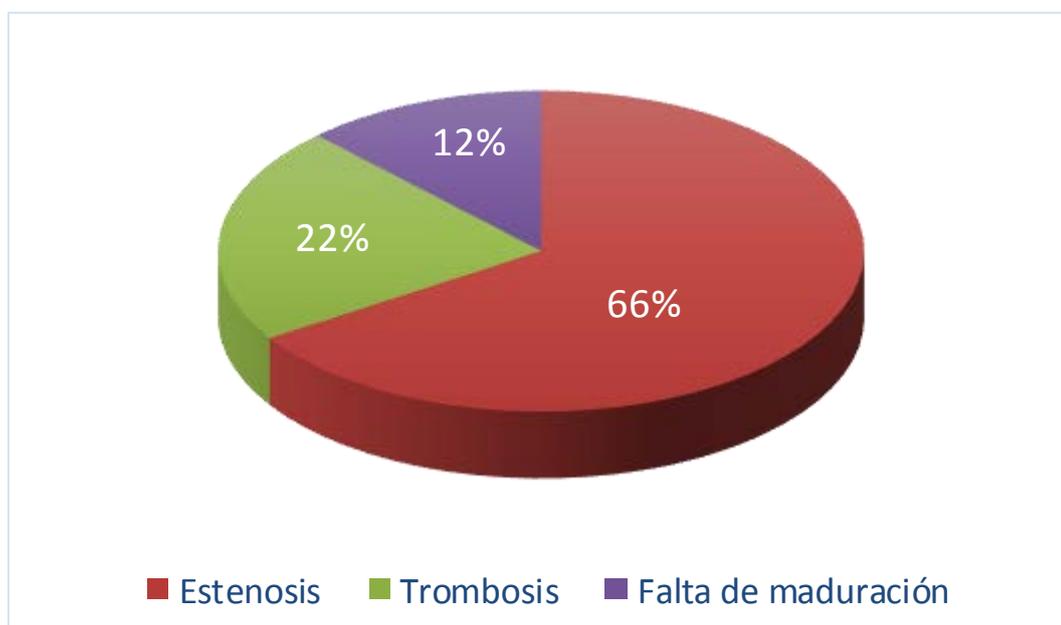


Figura 3.2. Porcentajes de distribución de las diversas formas de disfunción del acceso vascular en la población de estudio. Como puede apreciarse, la forma dominante de disfunción fue la estenosis del acceso.

La **Figura 3.3** permite comparar los diferentes eventos acaecidos durante los diferentes periodos de estudio. Observamos una clara diferencia entre los periodos precoz y tardío sin hallarse en paciente en HD en el número de trombosis (47,6% vs 7,7%, $p = 0,041$), con una clara tendencia hacia un mayor número de estenosis, pero sin alcanzar la significación (38,1% vs 76,9%, $p = 0,064$). Hay también una clara diferencia entre el periodo precoz y el tardío con el paciente en HD respecto a la aparición de estenosis (38,1% vs 100%, $p = 0,016$), con una tendencia hacia un menor número de trombosis en el periodo tardío pero que no alcanza la significación (47,6% vs 0%, $p = 0,069$). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos periodos tardíos (con y sin HD) en cuanto a los eventos del estudio (estenosis: 76,9% vs 100% $p = 0,470$, trombosis: 7,7% vs 0% $p = 748$, falta de maduración: 15,4% vs 0% $p = 0,754$), así como tampoco hubo diferencias significativas en la falta de maduración de la FAV entre el periodo precoz y ambos

periodos tardíos (14,3% vs 15,4% en el periodo tardío sin el paciente en HD $p = 0,974$, 14,3% vs 0% con el paciente en HD $p = 0,724$).

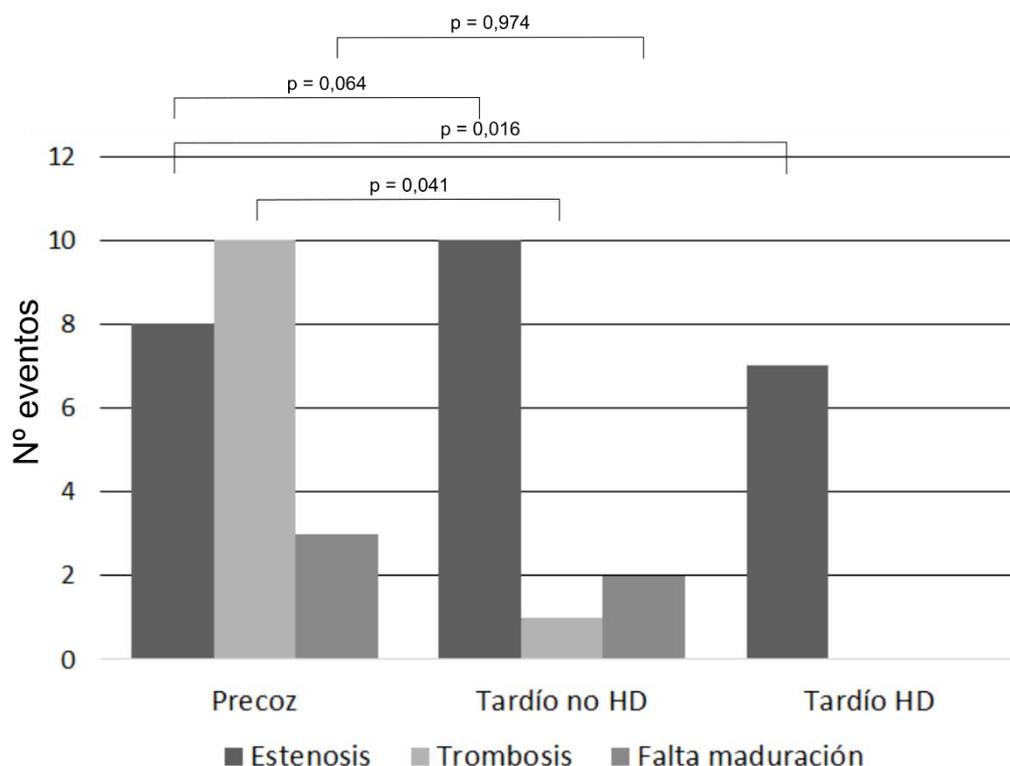


Figura 3.3. Presencia de los diferentes eventos de interés en los diferentes periodos de tiempo del estudio y según si el paciente se hallaba o no en HD. No se ha indicado la significación al comparar los episodios de trombosis y falta de maduración del periodo tardío en HD con el resto de periodos para simplificar la figura.

En total, en el periodo de interés del estudio (fracaso del acceso tras un tiempo ≤ 60 días de su creación) se produjeron el 51,2% de los eventos totales del estudio, siendo el periodo que concentró mayor número de los mismos, con una tasa de incidencia de 15,79 eventos por paciente y año. Al estudiar el fracaso precoz según el tipo de acceso vascular (radiocefálica vs codo) se observa una diferencia estadísticamente significativa a presentar más eventos en el caso de FAV radiocefálicas (32,7% vs 8,3%, $p = 0,007$), con una OR de 5,35 (IC 95% 1,45 – 19,82).

El estudio tuvo que finalizar prematuramente antes de completar del reclutamiento del total de pacientes calculado por causas logísticas: se redujo el número de quirófanos destinados a la creación de FAV para priorizar otras intervenciones que presentaban tiempos en lista de espera excesivos, lo que enlenteció el reclutamiento de los pacientes, lo que a su vez provocó que el estudio se prolongara en demasía por lo que se decidió finalizar el mismo en Enero/2015. Un resumen de los diferentes apartados del estudio puede verse en la **Figura 3.4**.

Dada la importante cantidad de variables que contiene el estudio, creemos que la forma más clarificadora de exponer los resultados es el agrupamiento de las variables en diversas categorías y su exposición en diversos apartados. Se han representado los datos de aquellos pacientes a los que se les realizó FAV, excluyendo aquellos retirados antes de la realización del acceso.

2. RESULTADOS DE LA DEMOGRAFÍA DE LA MUESTRA

De los pacientes reclutados, un 63,7% fueron de sexo masculino, con una edad media de 68,11 años (DE 13,23 años), y con un índice de comorbilidad de Charlson medio de 6,36 (DE 2,52). Las comorbilidades más frecuentes (aparte de la presencia de ERC) así como las causas de ERC se hallan representadas en la **Figuras 3.5** y **Figura 3.6**.

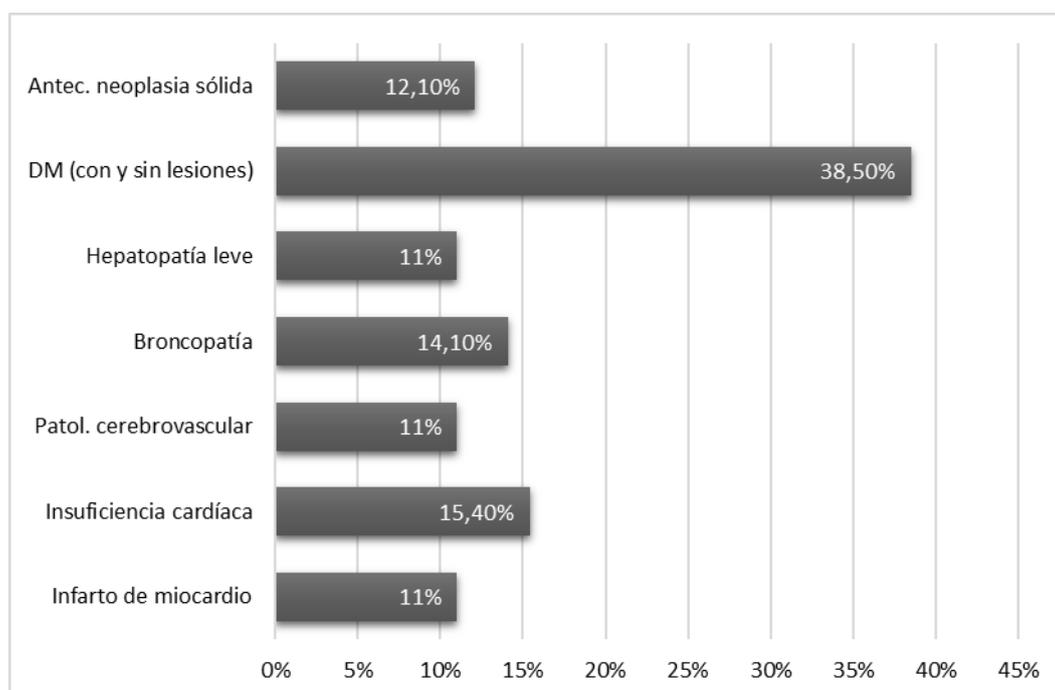


Figura 3.5. Comorbilidades más frecuentes presentes en la muestra poblacional del estudio, junto con la frecuencia de presentación se las diferentes patologías.

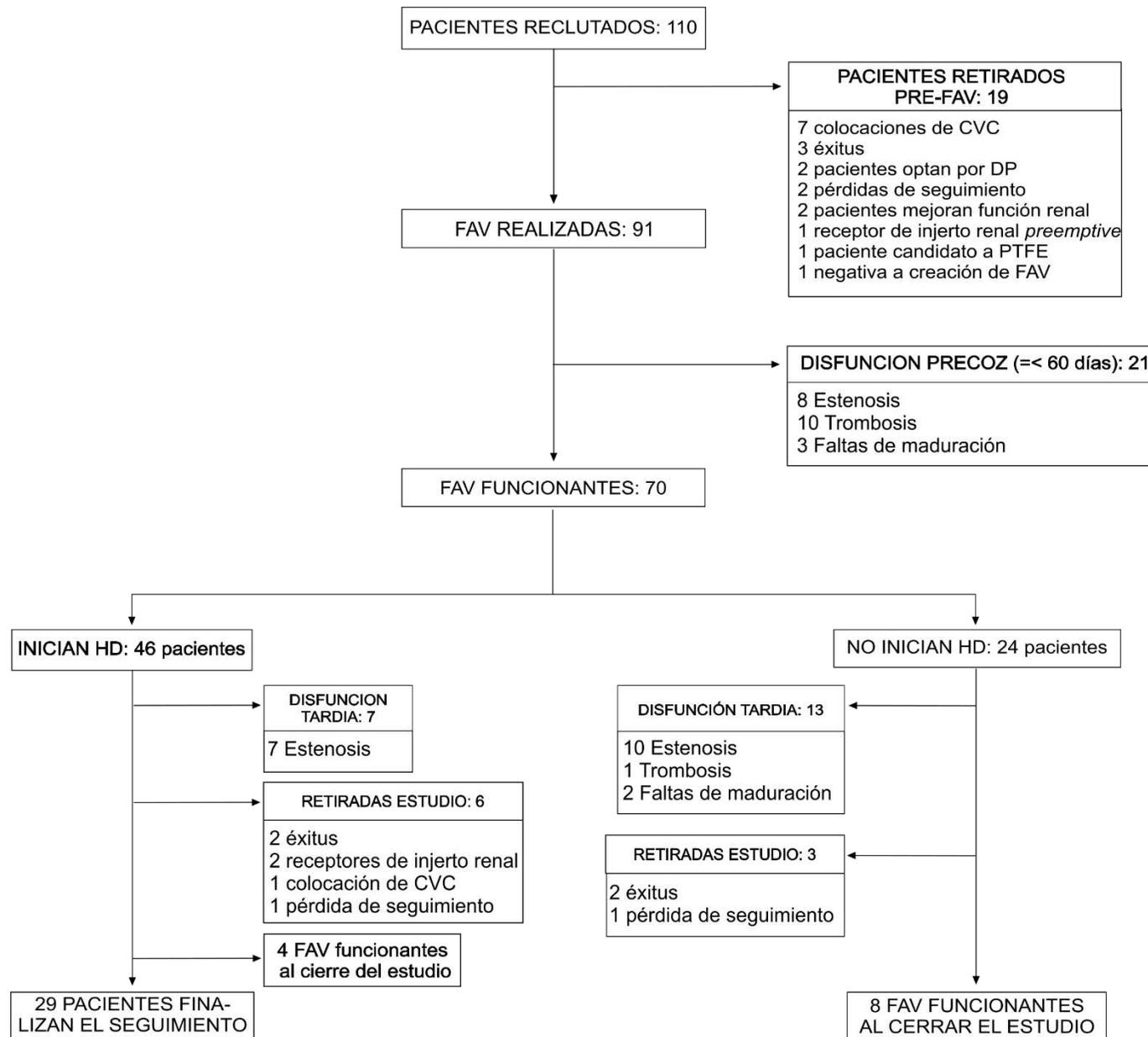


Figura 3.4. Diagrama de flujo del estudio, donde se representan los pacientes retirados del mismo con sus motivos para ello, las FAV realizadas, así como los diferentes periodos de los pacientes del estudio a los que se ha realizado FAV (disfunción pre-coz, pacientes que inician HD, pacientes que prosiguen sin HD), con los eventos correspondientes a cada periodo.

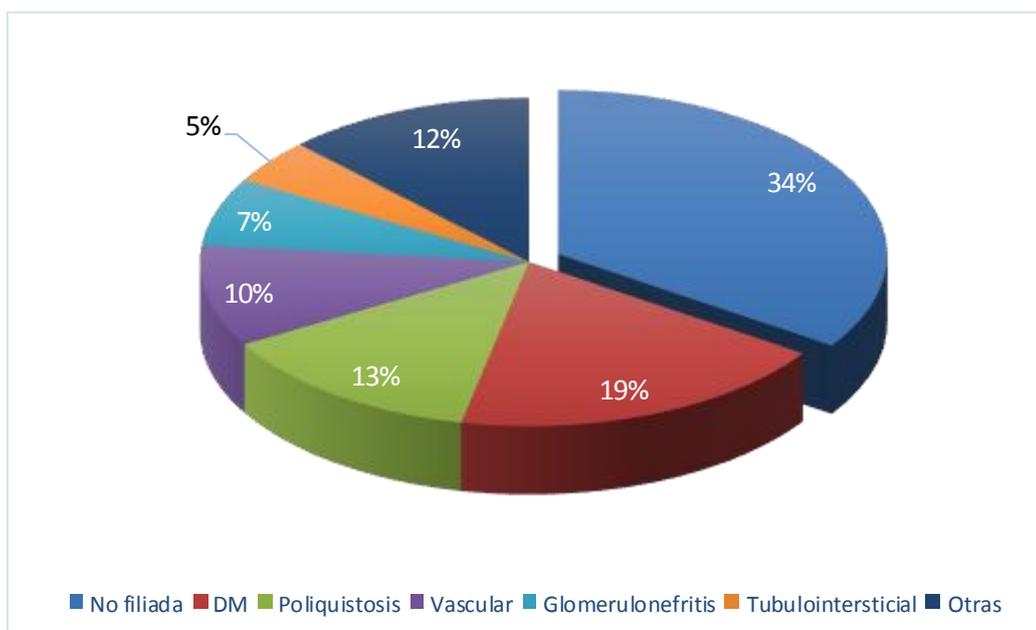


Figura 3.6. Causas de la ERC de los pacientes de la muestra y su frecuencia de aparición.

La mediana de tiempo de evolución de la ERC de los pacientes fue de 60 meses (rango 1 – 360 meses), presentando un 55% pacientes exposición al tabaco (14,3% fumadores activos en el momento de inclusión en el estudio), con una mediana de consumo de cigarrillos de 20 cig/día (rango 3 – 60 cig/día). De todos los pacientes reclutados, un 50,5% precisaron inicio de diálisis. Las FAV realizadas se repartieron se la siguiente forma: 55 FAV radiocefálicas (60,4%) y 36 FAV de codo (que comprende humerocefálicas y humerobasílicas) (39,6%).

Tras analizar que las variables cuantitativas de este apartado no cumplieron el supuesto de normalidad, se procedió a la comparación entre pacientes con y sin fracaso precoz de su FAV, sin hallar diferencias significativas entre los grupos para edad, tiempo de evolución de su ERC y consumo de cigarrillos ($p = 0,727$, $p = 0,863$ y $p = 0,321$ respectivamente). Se decidió categorizar la variable edad (edad < 65 años, 65 - < 80 años y edad \geq 80 años) para comprobar si existía algún tipo de tendencia lineal entre la edad y el fracaso de la FAV, siendo el resultado no significativo ($p = 0,833$).

En cuanto a las variables cualitativas, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos al comparar sexo (47,6% de mujeres con fracaso precoz con IC 95% 28,3% - 67,6% vs 32,9% sin fracaso precoz con IC 95% 23% - 44,5%, $p = 0,217$),

hábito tabáquico (57,1% con IC 95% 36,5% - 75,5% vs 54,3% con IC 95% 42,7% - 65,4%, $p = 0,664$)², etiologías más frecuentes de la ERC y comorbilidades salvo en la presencia de insuficiencia cardíaca, que resultó significativamente más elevada en el grupo de fracaso precoz de su FAV ($p = 0,003$), como se refleja en la **Tabla 3.1**.

Al analizar la presencia de disfunción precoz según el tipo de FAV realizada, se observó un porcentaje mayor de fracaso precoz en las FAV radiocefálicas, que resultó estadísticamente significativo (82,6% con IC 95% 62,9% - 93% vs 52,9% con IC 95% 41,2% - 64,3%, $p = 0,023$), junto con un menor porcentaje de fracaso precoz en las FAV de codo que también resultó estadísticamente significativo (17,4% con IC 95% 7% - 37,1% versus 47,1% con IC 95% 35,7% - 58,8%)³.

Tabla 3.1. Comparación entre los pacientes con y sin fallo precoz de las comorbilidades y las causas de ERC más frecuentes.

Comorbilidades	Con fallo precoz FAV (n = 21) (IC 95%)	Sin fallo precoz FAV (n = 70) (IC 95%)	P
Insuficiencia cardíaca	33,3% (17,2% - 54,6%) ²	10% (4,9% - 19,2%) ²	0,016 ¹
Diabetes mellitus	47,6% (28,3% - 67,6%)	35,7% (25,5% - 47,4%)	0,325
Vasculopatía periférica	14,3% (5% - 34,6%) ²	25,7% (16,9% - 37%)	0,381
Broncopatía	4,8% (0,8% - 22,7%) ²	17,1% (10,1% - 27,6%)	0,285
Etiología ERC	Con fallo precoz FAV (n = 21) (IC 95%)	Sin fallo precoz FAV (n = 70) (IC 95%)	P
No filiada	28,6% (13,8% - 50%)	35,7% (25,5% - 47,4%)	0,545
Diabética	28,6% (13,8% - 50%)	15,7% (9,01% - 26%)	0,209 ¹
Poliquistosis	9,5% (2,7% - 28,9%) ²	14,3% (7,9% - 24,3%)	0,726 ¹
Vascular	14,3% (5% - 34,6%) ²	8,6% (4% - 17,5%) ²	0,426 ¹

¹Resultado obtenido mediante el test exacto de Fisher, al existir frecuencias esperadas < 5 en la tabla de contingencia.

²Intervalos de confianza a interpretar con cautela, debido al pequeño tamaño de la muestra a estudio.

Intervalos de confianza calculados mediante el método de Wilson.

² Intervalos de confianza calculados mediante el método de Wilson.

³ Intervalos de confianza calculados nuevamente mediante de método de Wilson

Tabla 3.2. Estudio de la relación entre el fracaso precoz de la FAV y ciertas variables demográficas según el tipo de FAV

FAV RADIOCEFÁLICA	Variable	Con fallo precoz de FAV (n = 18)	Sin fallo precoz de FAV (n = 37)	P
	Edad (años)	67,86 (DE 12,04)	68,2 (DE 11,23)	0,919
	Sexo femenino	44,4%	18,9%	0,059 ²
	Tabaquismo (si)¹	61,1%	64,9%	0,786
	Etiología ERC			
	<ul style="list-style-type: none"> • No filiada • Diabética • Poliquistosis • Vascular 	16,7% 33,3% 11,1% 16,7%	29,7% 16,2% 18,9% 8,1%	0,346 ² 0,177 ² 0,702 ² 0,381 ²
	Comorbilidades			
<ul style="list-style-type: none"> • Ins. cardíaca • DM • Vasc. periférica • Broncopatía 	33,3% 55,6% 16,7% 5,6%	8,1% 43,2% 27% 24,3%	0,046 0,391 0,510 ² 0,140 ²	
FAV DE CODO	Variable	Con fallo precoz de FAV (n = 3)	Sin fallo precoz de FAV (n = 33)	P
	Edad (años)	79,92 (rango 79,8 – 81,1)	73,2 (rango 35,3 – 85,2)	0,144 ³
	Sexo femenino	66,7%	48,5%	1 ²
	Tabaquismo (si)¹	33,3%	42,4%	1 ²
	Etiología ERC			
	<ul style="list-style-type: none"> • No filiada • Diabética • Poliquistosis • Vascular 	100% 0% 0% 0%	42,4% 15,2% 9,1% 9,1%	0,095 ² 1 ² 1 ² 1 ²
	Comorbilidades			
<ul style="list-style-type: none"> • Ins. cardíaca • DM • Vasc. periférica • Broncopatía 	33,3% 0% 0% 0%	12,1% 27,3% 24,2% 9,1%	0,370 ² 0,558 ² 1 ² 1 ²	

¹La variable incluye a los pacientes fumadores activos y a los exfumadores

²Resultado obtenido mediante el test exacto de Fisher, al existir frecuencias esperadas < 5 en la tabla de contingencia.

³Resultado obtenido mediante la prueba U de Mann-Whitney

No se han calculado IC debido al pequeño tamaño de algunas de las categorías estudiadas

En la **Tabla 3.2** pueden verse los resultados de reanalizar las variables demográficas que se han considerado más importantes en relación a la presencia o no de disfunción precoz de FAV al separar los resultados por tipo de acceso (FAV radiocefálica/de codo). En el caso de las FAV radiocefálicas, la presencia de insuficiencia cardíaca es más prevalente en el caso de fracaso precoz de la misma (33,3% vs 8,1%, $p = 0,046$), y existe una tendencia (aunque no significativa) a que exista un mayor número de mujeres y de pacientes afectados de nefropatía diabética en el grupo de FAV con disfunción precoz (44,4% vs 18,9% con $p = 0,059$, y 33,3% vs 16,2% con $p = 0,177$); en el caso de la FAV de codo se aprecia una tendencia no significativa a presentar una nefropatía no filiada en el caso de las FAV con disfunción precoz (100% vs 42,4%, $p = 0,095$).

3. RESULTADOS REFERENTES A LA ANEMIA Y SU TRATAMIENTO

Al analizar los datos en relación a la anemia y su tratamiento, se observó una media de Hb de 11,08 g/dl (DE 1,39 g/dl), con presencia de los siguientes valores en el estudio ferrocínético: una mediana de valores de ferritina plasmáticos de 169 ng/ml (rango 16 – 841 ng/ml), una media de hierro sérico de 60 μ g/ml (rango 11 – 345 μ g/dl) y una saturación de transferrina media de 30,15% (DE 15,35%).

En cuanto al tratamiento, un 64,8% de los pacientes se hallaba en tratamiento con aportes orales de hierro, siendo la mediana de dosis de 50 mg/día (rango 30 – 160 mg/día), y un 45,1% de los pacientes no precisaba de la administración de EPO para mantener unos niveles adecuados de Hb, hallándose únicamente un 12,2% de ellos afectados de poliquistosis renal/hepato-renal. Un 12,1% de los pacientes del estudio no precisaba ninguna de ambas medicaciones para mantener sus niveles de Hb.

Nuevamente se estudió la distribución de las variables de interés previa a su comparación entre los grupos de pacientes con y sin disfunción precoz de su FAV, hallando que la mayoría de variables, con excepción de la Hb, no cumplía los criterios de normalidad. Al comparar los grupos, los resultados se hallan reflejados en la **Tabla 3.3**.

Tabla 3.3. Comparación de variables relacionadas con la anemia y su tratamiento entre grupos con y sin disfunción de su acceso vascular.

Variable	Con fallo precoz de FAV (n = 21)	Sin fallo precoz de FAV (n = 70)	p
Niveles de Hb (g/dl)	11,2 (DE 1,43)	11,04 (DE 1,39)	0,809 ¹
Niveles de ferritina (ng/ml) (mediana)	135 (rango 16 – 531)	192 (rango 21- 841)	0,04
Niveles de hierro sérico (µg/dl) (mediana)	57,5 (rango 11 – 111)	62 (rango 15 – 345)	0,132
Niveles de saturación de transferrina (%) (mediana)	26 (rango 7 – 47)	28 (rango 7 – 119)	0,162
Consumo de EPO (si)	52,4% (IC 95% 32,4% - 71,7%)	55,7% (IC 95% 44,1% - 66,8%) ³	0,788 ²
Dosis de EPO (mg) ⁴	37,5 (rango 12,5 – 75)	31,5 (rango 10 – 125)	0,753

¹Resultado obtenido mediante la prueba t de Student.

²Resultado obtenido mediante el test chi cuadrado.

³Intervalo de confianza calculado por el método de Wilson.

⁴Dosis de EPO y posología de EPO estandarizada a C.E.R.A. de administración quincenal según la conversión indicada en Material y métodos.

Como puede comprobarse al observar los resultados de la **Tabla 3.3** no hay diferencias significativas entre las diversas variables entre los dos grupos, salvo unos valores mayores de ferritina en el grupo de FAV sin disfunción precoz (p = 0,04).

Si optamos por comparar las mismas variables entre los grupos funcionante y disfuncionante, pero separando por tipo de FAV (radiocefálica/codo), obtenemos los resultados que pueden verse en la **Tabla 3.4**.

Como puede observarse en la tabla anterior, no hay diferencias significativas entre los grupos funcionante/disfuncionante entre los dos grupos de FAV e las variables estudiadas, únicamente una tendencia no significativa a presentar unos valores de ferritina más elevados aquellos pacientes con FAV radiocefálica con ausencia de disfunción precoz.

Tabla 3.4. Estudio de las variables relacionadas con la anemia entre grupos funcionante / disfuncionante, dividido según el tipo de FAV

FAV RADIOCEFÁLICAS (n = 55)	Con fallo precoz de FAV (n = 17)	Sin fallo precoz de FAV (n = 36)	p
Niveles de Hb (g/dl)	11,23 (DE 1,5)	11,18 (DE 1,47)	0,259 ²
Niveles de ferritina (ng/ml) (mediana)	137,7 (DE 97,5)	201,8 (DE 117,3)	0,075
Niveles de hierro sérico (µg/dl) (mediana)	56 (rango 11 – 111)	64 (rango 18 – 345)	0,153
Niveles de saturación de transferrina (%) (mediana)	26 (rango 7 – 47)	26 (rango 8 – 119)	0,256
Dosis de hierro oral (mg/día)	90 (rango 30 - 100)	50 (rango 30 – 160)	0,630
Consumo de EPO (si)	55,6% (IC 95% 33,7% - 75,4%)	48,6% (IC 95% 33,4% - 64,1%)	0,631 ³
Dosis de EPO (mg) ⁴	31,25 (rango 12,5 – 75)	37,5 (rango 15 – 125)	0,869
FAV DE CODO (n = 36)	Con fallo precoz de FAV (n = 3)	Sin fallo precoz de FAV (n = 33)	p
Niveles de Hb (g/dl)	10,6 (rango 10,1 – 11,4)	10,8 (rango 8,5 – 14,1)	0,746
Niveles de ferritina (ng/ml) (mediana)	80 (rango 45 – 531)	169 (rango 32 – 841)	0,587
Niveles de hierro sérico (µg/dl) (mediana)	65 (rango 40 – 93)	62 (rango 15 – 106)	0,872
Niveles de saturación de transferrina (%) (mediana)	25 (rango 15 – 42)	28 (rango 7 – 49)	0,665
Dosis de hierro oral (mg/día)	No aplicable ¹	45 (rango 30 – 105)	n.a.
Consumo de EPO (si)	33,3% (IC 95% 6,1% - 79,2%) ⁶	63,6% (IC 95% 46,6% - 77,8%)	0,547 ⁵
Consumo de EPO (mg) ⁴	0	25 (rango 10 – 100)	n.a.

¹Presencia de únicamente un paciente en esta categoría, por lo que no pudo calcularse su mediana.

²Resultado obtenido mediante la prueba t de Student.

³Resultado obtenido mediante la prueba chi cuadrado. Los intervalos de confianza se han obtenido nuevamente mediante el método de Wilson.

⁴Dosis de EPO y posología de EPO estandarizada a C.E.R.A. de administración quincenal según la conversión indicada en Material y métodos.

⁵Resultado obtenido mediante el test exacto de Fisher, al presentar casillas con una frecuencia esperada < 5. Los intervalos de confianza se han obtenido nuevamente mediante el método de Wilson.

⁶Intervalo de confianza a interpretar con cautela, debido al pequeño tamaño de la muestra al que se aplica.

4. RESULTADOS EN RELACIÓN AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Se registró la medicación habitual más significativa que pudiera teóricamente influir sobre el fracaso de la FAV al interferir con la fisiopatología de la misma y que el paciente se hallaba tomando en el momento de entrada al estudio, en forma de grupos farmacológicos, sin recoger la medicación concreta correspondiente a cada grupo o su dosis para mayor simplicidad: fármacos antihipertensivos (inhibidores del encima conversor de angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de angiotensina 2 (ARA-2), betabloqueantes, diuréticos, alfabloqueantes, calciontagonistas dihidropiridínicos y no dihidropiridinicos, otros), estatinas, análogos de vitamina D (calcifediol, alfacalcidol, calcitriol, paricalcitol), cinacalcet, antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico (AAS), clopidogrel, trifusal), anticoagulantes (acenocumarol) y medicación miscelánea (corticoides, inmunosupresores, fibratos, nitratos tópicos).

Se comprobó que la mediación miscelánea presentaba una baja frecuencia en la población estudiada: nitratos tópicos 9%, corticoides 6,6%, micofenolato de mofetil/ácido micofenólico 2,2%, inhibidores de la diana de rapamicina 1,1%, fibratos 2,2% y ningún paciente tomaba tacrolimus. Por ello, se decidió eliminar este grupo del análisis estadístico.

En cuanto a la toma del resto de grupos farmacológicos, su frecuencia en el grupo de pacientes a estudio se halla representada en la **Figura 3.6**. Dado el escaso número de pacientes que se hallaban en tratamiento con cinacalcet, se decidió eliminar este fármaco de análisis posteriores.

En referencia a la medicación antihipertensiva consumida por los pacientes, la **Figura 3.7** refleja la frecuencia de uso de los diferentes fármacos. Dado que tanto los IECA como los ARA-2 actúan sobre el eje renina-angiotensina-aldosterona, se han agrupado en una única categoría. Como puede observarse del gráfico, la categoría farmacológica más consumida son los diuréticos (72,5% de los casos), seguida por los calcioantagonistas dihidropiridínicos (63,7%) y de fármacos bloqueadores del sistema renina-angiotensina (IECA y ARA-2) (48,4%). En aquellos pacientes que se hallaban recibiendo tratamiento antihipertensivo (96,7%

de los casos), la media de fármacos consumidos fue de 2,84 (DE 1,22). La **Figura 3.8** refleja los porcentajes de consumo de la muestra analizada.

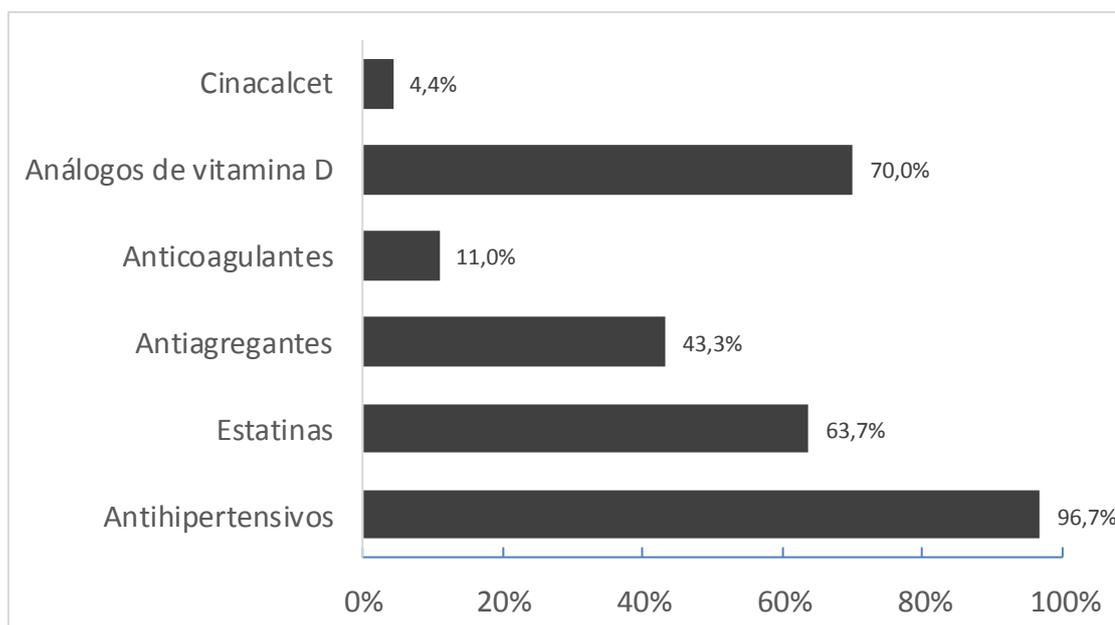


Figura 3.6. Frecuencia de administración de los diversos grupos farmacológicos de interés en la población a estudio. Como puede apreciarse, los grupos que presentan mayor consumo son los antihipertensivos, los análogos de la vitamina D y las estatinas.

En cuanto al uso de análogos de la vitamina D, un 33,7% de pacientes de la muestra no precisaba tratamiento con dicho grupo farmacológico. De los que se hallaban en tratamiento, la frecuencia de uso de cada uno de ellos se halla representada en la **Figura 3.9**. El fármaco de este grupo más consumido fue el calcitriol 0,25 µg (50,8%), siendo la posología más usada en este fármaco 1 vez al día (50% de los casos para esta presentación en concreto).

En lo referente a la toma de antiagregantes, la forma más frecuente de antiagregación fue con AAS 100 mg/día (31,1% de los casos), hallándose un 12,2% de los pacientes en tratamiento con clopidogrel 75 mg/día; un 3,3% de los pacientes se hallaba con doble antiagregación (AAS 100 mg/día + clopidogrel 75 mg/día) en el muestreo de entrada al estudio.

Si estudiamos la relación de los diferentes grupos de antihipertensivos con el fracaso precoz de la FAV, obtenemos resultados no significativos en casi todos los grupos farmacológicos, como puede apreciarse en la **Tabla 3.5**, a excepción de un

mayor consumo de betabloqueantes en los pacientes que presentan fracaso precoz, que resultó estadísticamente significativo ($p = 0,021$).

Tabla 3.5. Efecto de los diversos grupos de fármacos antihipertensivos sobre el fracaso precoz de la FAV

Grupo farmacológico	Con fallo precoz de FAV (n = 21) (IC 95%)	Sin fallo precoz de FAV (n = 70) (IC 95%)	p
IECA y ARA-2	61,9% (40,9% - 79,2%)	44,3% (33,2% - 55,9%)	0,156
Diuréticos	66,7% (45,4% - 82,8%)	74,3% (63% - 83,1%)	0,493
Betabloqueantes	52,4% (32,4% - 71,7%)	25,7% (16,9% - 37%)	0,021
Calcioant. dihidropir.	57,1% (36,5% - 75,5%)	65,7% (54% - 75,8%)	0,474
Calcionat.no dihidrop.	9,5% (2,7% - 28,9%) ¹	5,7% (2,2% - 13,8%) ¹	0,619 ²
Alfabloqueantes	33,3% (17,2% - 54,6%) ¹	42,9% (31,9% - 54,5%)	0,436

¹Intervalo de confianza a interpretar con cautela debido al pequeño tamaño de la muestra.

²Resultado obtenido mediante el test exacto de Fisher, al presentar casillas con una frecuencia esperada < 5 .

Intervalos de confianza obtenidos nuevamente mediante el método de Wilson.

Dado que el consumo de betabloqueantes se asocia a la presencia de cardiopatía, se estudió una posible correlación entre la toma de los mismos y la presencia de insuficiencia cardíaca (que resultó significativa, según vimos en el apartado anterior), obteniendo una correlación estadísticamente significativa entre ambas variables

($r = 0,363$, $p < 0,01$), indicando una asociación entre ambas variables, aunque también presenta una correlación positiva con la presencia de fracaso precoz de la FAV ($r = 0,241$, $p = 0,021$). Obtenemos un resultado no significativo en todas las variables al estudiar el posible efecto de los fármacos análogos de la vitamina D sobre el fracaso precoz de la FAV, como se halla expuesto en la **Tabla 3.6**.

El efecto del resto de grupos farmacológicos recogidos en el estudio se halla resumido en la **Tabla 3.7**, mostrando nuevamente ausencia de diferencias significativas entre los grupos que presentaron y no presentaron disfunción precoz.

Tabla 3.6. Efecto de los diversos fármacos análogos de la vitamina D sobre el fracaso precoz de la FAV

Fármaco	Con fallo precoz de FAV (n = 21) (IC 95%)	Sin fallo precoz de FAV (n = 70) (IC 95%)	p
Calcitriol 0,25 µg	33,3% (17,2% - 54,6%)	32,9% (23% - 44,5%) ²	0,968
Calcitriol 0,5 µg	4,8% (0,85% - 22,7%) ²	14,3% (7,9% - 24,3%)	0,446 ¹
Paricalcitol 1 µg	14,3% (5% - 34,6%) ²	15,7% (9% - 26%)	1 ¹
Calcifediol 266 mcg	0% (0% - 15,5%) ²	8,7% (4% - 17,5%) ²	0,331 ¹

¹Resultado obtenido mediante el test exacto de Fisher, al presentar casillas con una frecuencia esperada < 5.

²Intervalo de confianza a interpretar con cautela, dado el pequeño tamaño de la muestra.

Intervalos de confianza obtenidos mediante el método de Wilson.

Tabla 3.7. Efecto del resto de grupos farmacológicos sobre el fracaso precoz de la FAV

Fármaco	Con fallo precoz de FAV (n = 21) (IC 95%)	Sin fallo precoz de FAV (n = 70) (IC 95%)	p
Uso de estatinas	61,9% (40,9% - 79,2%)	64,3% (52,64% - 74,5%)	0,842
AAS 100 mg/día	38,1% (20,8% - 59,1%) ²	29% (19,6% - 40,6%)	0,430
AAS 300 mg/día	4,8% (0,85% - 22,7%) ²	0% (0% - 5,3%) ²	0,233 ¹
Clopidogrel 75 mg/día	9,5% (2,7% - 28,9%) ²	13% (7% - 23%) ²	1 ¹
Trifusal 300 mg/día	0% (0% - 15,5%) ²	4,3% (1,5% - 12%) ²	1 ¹
Doble antiagregación	4,8% (0,85% - 22,7%) ²	2,9% (0,8% - 10%) ²	0,554 ¹
Uso de anticoagulantes	9,5% (2,7% - 28,9%) ²	11,4% (5,9% - 21%)	1 ¹

¹Resultado obtenido mediante el test exacto de Fisher, al presentar casillas con una frecuencia esperada < 5.

²Intervalo de confianza a interpretar con cautela, debido al pequeño tamaño de la muestra.

Intervalos de confianza obtenidos mediante el método de Wilson.

5. RESULTADOS EN RELACIÓN A LA ANATOMÍA VASCULAR

Para presentar los resultados de la anatomía vascular obtenidos mediante el mapeo vascular, hemos creído oportuno subdividir dichos resultados según el tipo de FAV que recibió el paciente, debido a la obvia diferencia de diámetros vasculares a nivel de la muñeca y del codo. Los resultados de la población, separados por tipo de acceso, se encuentran reflejados en la **Tabla 3.8**. Podrá comprobarse que la población ha disminuido ligeramente respecto a las anteriores exposiciones, ya que se han eliminado del análisis aquellos pacientes en los que se decidió cambiar el tipo de acceso respecto al planeado tras el mapeo vascular debido a los hallazgos intraoperatorios.

Antes de proceder a la comparación de los datos, se constató nuevamente ausencia de normalidad en las variables a analizar, que se tuvo en cuenta al escoger el tipo de análisis comparativo.

Tabla 3.8. Resultados de la anatomía vascular obtenidos del mapeo vascular en la población de estudio

	Variable	Resultado
FAV RADIOCEFÁLICAS (n = 54)	Diámetro arterial (mm)	3,03 (rango 2,12 – 4,64)
	Diámetro venoso (mm)	3,08 (rango 2,12 – 5,52)
	VPS arteria nutricia (cm/s)	15,65 (rango 1,76 – 62,9)
	IR arteria nutricia	0,92 (rango 0,75 – 0,99)
	Flujo arteria nutricia (ml/min)	65 (rango 6,23 – 342,32)
	FAV DE CODO (n = 26)	Variable
Diámetro arterial (mm)		4,59 (rango 2,27 – 6,08)
Diámetro venoso (mm)		3,83 (rango 2,63 – 5,85)
VPS arteria nutricia (cm/s)		11,5 (rango 3,59 – 46,9)
IR arteria nutricia		0,97 (rango 0,81 – 0,99)
Flujo arteria nutricia (ml/min)		123,82 (rango 19,43 – 637,57)

Como era de esperar, al comparar las diversas variables de ambos tipos de FAV entre sí aparecen diferencias estadísticamente significativas en el diámetro arterial ($p < 0,01$), el diámetro venoso ($p < 0,01$), el índice de resistencia de la arteria nutricia ($p = 0,006$) y para el flujo de la arteria nutricia ($p = 0,004$), aunque no para la VPS de la arteria nutricia ($p = 0,463$), lo que justifica nuestro enfoque de un análisis por separado de ambos tipos de acceso.

Si, manteniendo esta división entre los tipos de acceso, comparamos las características anatómicas de aquellos accesos que han disfuncionado de forma precoz respecto a los que no, obtenemos los resultados que se hallan reflejados en la **Tabla 3.9**. Dado que, al eliminar del análisis aquellas FAV que no se correspondieron con el mapeo vascular quedó únicamente un episodio de fracaso en las FAV de codo, se excluyó esta categoría del análisis. Existe un mayor diámetro de la arteria nutricia en aquellas FAV funcionantes respecto a las disfuncionantes como diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$), aunque se aprecia una tendencia no significativa a que aquellas FAV radiocefálicas con disfunción precoz presentan un IR más elevado ($p = 0,088$).

Tabla 3.9. Resultado de la comparación de características anatómica y de mapeo vascular entre FAV funcionantes y no funcionantes en las FAV <u>radiocefálicas</u>			
Variable	Estado	Mediana (rango)	p
D. arterial (mm)	Funcionante (n = 36)	3,11 (2,43 – 4,64)	< 0,01
	No funcionante (n = 18)	2,69 (2,12 – 3,68)	
D. venoso (mm)	Funcionante (n = 35)	3,18 (2,22 – 5,52)	0,143
	No funcionante (n = 18)	2,98 (2,12 – 4,49)	
VPS arteria nutricia (cm/s)	Funcionante (n = 34)	14,6 (1,76 – 62,9)	0,501
	No funcionante (n = 18)	17,3 (3,05 – 59,3)	
IR arteria nutricia	Funcionante (n = 33)	0,89 (0,76 – 0,99)	0,088
	No funcionante (n = 18)	0,95 (0,75 – 0,98)	
Qa arterial (ml/min)	Funcionante (n = 34)	79 (6,23 – 240,76)	0,387
	No funcionante (n = 18)	57,01 (11,44 – 342,32)	

Al obtener este resultado en las FAV radiocefálicas, se creyó conveniente analizar si existen factores demográficos o analíticos que influyan sobre el diámetro de la arteria nutricia. Dado que el uso del diámetro arterial en una regresión lineal incumplía los requerimientos de aplicación de dicha técnica estadística, se decidió

categorizar la variable para su estudio utilizando como límites de las categorías los cuartiles de la variable, obteniendo las siguientes categorías: a) diámetro menor de 2,58 mm, b) diámetro entre 2,58 y 3,03 mm, c) diámetro entre 3,03 y 3,48 mm y d) diámetro mayor o igual a 3,48 mm. Las variables escogidas para realizar el análisis mediante regresión logística **ordinal** fueron las siguientes: sexo femenino, edad, presencia de vasculopatía periférica, presencia de DM (con y sin complicaciones micro o macroangiopáticas), valores de calcio sérico, valores de fosfato sérico, valores de magnesio sérico, valores de IL-6 en suero, valores de factor von Willebrand sérico, valores de OPG séricos y valores de fetuína A en suero. Los resultados estadísticos pueden verse en la **Tabla 3.10**. Se tomó como categoría de referencia **aquellos diámetros iguales o superiores a 3,48 mm** en los análisis respectivos. Podemos observar que las variables que resultaron significativas sobre el diámetro de la arteria radial fueron el sexo femenino ($p = 0,016$), los niveles de calcio séricos ($p = 0,009$) y la presencia de DM (esta última en el caso de diámetros comprendidos entre 3,03 y 3,48 mm al comparar con la categoría de referencia). Mostraron una tendencia no significativa a relacionarse con el diámetro la edad ($p = 0,08$), la presencia de DM (en relación a diámetros comprendidos entre 2,58 y 3,03 mm respecto a la categoría de referencia, $p = 0,115$), los niveles de fosfato sérico ($p = 0,097$) y los niveles de magnesio sérico ($p = 0,08$).

Al considerar que algunas de las variables analizadas no resultaron significativas debido al pequeño tamaño de las categorías, se decidió analizar nuevamente estas variables, pero en esta ocasión dicotomizando el diámetro arterial utilizando la mediana de sus valores en: a) diámetro $< 3,03$ mm y b) diámetro $\geq 3,03$ mm. Para este análisis se usó la regresión logística. Los resultados pueden verse en la **Tabla 3.11**. Como puede comprobarse en la mencionada tabla, no ha asociaciones estadísticamente significativas entre las variables estudiadas y el diámetro arterial **dicotomizado**, aunque la edad ($p = 0,073$), presencia de vasculopatía periférica ($p = 0,079$) y los valores séricos de fosfato ($p = 0,091$) y magnesio ($p = 0,087$) mostraron una tendencia no significativa; las variables presencia de vasculopatía periférica (OR 0,28) y niveles de magnesio (OR 0,20) actuarían como factores protectores, mientras que el nivel de fósforo sería un factor de riesgo (OR 1,57) frente a los diámetros vasculares $< 3,03$ mm. Al comparar estos resultados con los obtenidos en la Tabla 3.10, observamos que al aumentar los individuos en las

diferentes categorías, la presencia de vasculopatía casi alcanza la significación, mientras que el resto de variables con tendencia no varía su significación, lo que podría significar que se precia un mayor número de pacientes para detectar diferencias significativas.

Tabla 3.10. Relación entre variables demográficas y analíticas con el diámetro categorizado de la arteria nutricia antes de la creación de la FAV radiocefálicas

Variable	OR (IC 95%)	p
Sexo femenino	0,25 (0,08 – 0,77)	0,016
Edad (años)²	1,04 (1,00 – 1,09)	0,08
Vasculopatía periférica (si)	2,17 (0,67 – 6,98)	0,196
Diabetes mellitus (si)¹	Diámetro < 2,58 mm: 2,08 (0,38 – 11,48)	0,399
	Diámetro de 2,58 a 3,03 mm: 3,90 (0,72 – 21,06)	0,115
	Diámetro de 3,03 a 3,48 mm: 6,67 (1,24 – 35,71)	0,027
Calcio (mg/dl)³	2,68 (1,28 – 5,62)	0,009
Fosfato (mg/dl)⁴	0,69 (0,44 – 1,07)	0,097
Magnesio (mg/dl)⁵	3,88 (0,85 – 17,66)	0,08
IL-6 (pg/ml)⁶	1,21 (0,91 – 1,60)	0,186
F. von Willebrand (pg/ml)⁷	1,00 (0,73 – 1,06)	0,750
OPG (pg/ml)⁸	1,00 (1,00 – 1,00)	0,197
Fetúina A (pg/ml)⁹	1,00 (1,00 – 1,01)	0,220

¹Resultados obtenidos mediante regresión multinomial, al no cumplir las variables candidatas los requisitos de la regresión ordinal.

²Presencia del 75% de casillas con valor 0.

³Presencia del 53,1% de casillas con valor 0.

⁴Presencia del 62,1% casillas con valor 0.

⁵Presencia del 71,6% de casillas con valor 0.

⁶Presencia del 73,4% de casillas con valor 0.

⁷Presencia del 74,3% casillas con valor 0.

⁸Presencia del 75% de casillas con valor 0.

⁹Presencia del 75% de casillas con valor 0.

Tabla 3.11. Relación entre variables demográficas y analíticas con el diámetro dicotomizado de la arteria nutricia antes de la creación de la FAV radiocefálicas

Variable	OR (IC 95%)	p
Edad (años)	0,95 (0,91 – 1,00)	0,073
Vasculopatía periférica	0,28 (0,07 – 1,16)	0,079
Presencia de DM (si)	0,99 (0,34 – 2,89)	0,984
Fosfato (mg/dl)	1,57 (0,93 – 2,65)	0,091
Magnesio (mg/dl)	0,20 (0,03 – 1,27)	0,087
IL-6 (pg/ml)	0,97 (0,87 – 1,08)	0,544
F. von Willebrand (pg/ml)	1 (1,00 – 1,00)	0,455
OPG (pg/ml)	1 (1,00 – 1,00)	0,140
Fetuína A (pg/ml)	1 (1,00 – 1,00)	0,214

Sin embargo, a pesar de que el sexo femenino es un factor de riesgo para la presencia de un menor diámetro arterial, y que en las mujeres hay una tendencia no significativa a un menor número de fracasos precoces, el diámetro arterial no parece ser la causa de este mayor número de fracasos, como se aprecia en la **Figura 3.10**, en la que se hallan representados tanto el sexo como la presencia o ausencia de disfunción precoz respecto al diámetro arterial en las FAV radiocefálicas. Como se puede ver en la figura, no hubo diferencias entre sexos en referencia al calibre de la arteria entre aquellas FAV radiocefálicas que fracasaron precozmente y las que no.

Como última parte de este apartado, se introdujeron las variables anteriores con un valor de $p \leq 0,1$ en un modelo de regresión logística por pasos en dirección *backwards* (no se adoptó el modelo de regresión lineal al existir varias variables con distribución no normal), usando el valor del diámetro arterial dicotomizado en las FAV radiocefálicas como variable respuesta, permaneciendo como variable en el modelo la el sexo femenino (OR 6,19 con IC 95% 1,46 – 26,3, $p = 0,014$), los valores de calcio sérico (OR 0,40 con IC 95% 0,15 – 1,03, $p = 0,059$) y los valores de magnesio sérico (OR 0,14 con IC 0,02 – 1,16, $p = 0,068$).

6. RESULTADOS EN RELACIÓN A LA PRESENCIA DE MOLÉCULAS INFLAMATORIAS, DE ADHESIÓN Y DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

En este apartado analizaremos los resultados de la disfunción endotelial en relación a los niveles de IL-6, VCAM-1, ICAM-1, PCRus y factor von Willebrand. Cabe destacar que no pudieron procesarse todas las muestras de los pacientes al no disponer de presupuesto para ello debido al incremento del precio previsto de los reactivos necesarios. Además, en el caso de la IL-6, un 34.1% de los casos procesados presentaron un valor por debajo del umbral de detección de la técnica, por lo que se decidió registrar en dicho caso el valor más pequeño que se pudo detectar en nuestra muestra. Los valores de las moléculas mencionadas pueden comprobarse en la **Tabla 3.12**.

Tabla 3.12. Resultados moleculares globales	
Molécula	Resultado
IL-6 (pg/ml)¹	1,71 (rango 0,63 – 62,44)
VCAM-1 (ng/ml)	5.384,31 (DE 1972,41)
ICAM-1 (ng/ml)	543 (rango 197 – 8.097)
PCRus (ng/ml)	15.928 (rango 54,4 – 318.544)
Factor von Willebrand (ng/ml)	31.828 (rango 3.032 – 235.004)

¹Para esta variable, n = 44. Para el resto de variables, n = 59

Ya que únicamente la VCAM-1 presenta una distribución normal, se intentó normalizar el resto de moléculas mediante transformaciones, logrando que adoptara una distribución normal al aplicar logaritmos neperianos la variable PCRus. Los resultados al comparar los pacientes con fracaso precoz de su FAV con aquellos con FAV permeable se hallan reflejados en la **Tabla 3.13**.

Tabla 3.13. Resultados estadísticos al comparar las moléculas de interés entre FAV con fracaso precoz y sin fracaso precoz.

Molécula	Con fallo precoz de FAV (n = 13)	Sin fallo precoz de FAV (n = 46)	p
Ln IL-6 (pg/ml)	1,6 (DE 1,4)	1,34 (DE 0,98)	0,595
VCAM-1 (ng/ml)	5.038,77 (DE 1.515,11)	5.093,15 (DE 1.815,79)	0,922
ICAM-1 (ng/ml)	778 (rango 268 – 5.895)	537,5 (rango 163 – 8097)	0,301 ¹
Ln PCRus (ng/ml)	8,82 (DE 1,77)	8,7 (DE 1,93)	0,839
F. von Willebrand (ng/ml)	7.644 (rango 2.672 – 122.612)	20.626 (rango 1.068 – 235.004)	0,756 ¹

¹Resultados obtenidos mediante la prueba U de Mann-Whitney. En esta variable, se produjeron 6 casos de disfunción precoz y 23 casos de no disfunción precoz.

Tal y como refleja la tabla, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre aquellos pacientes con y sin disfunción precoz al comparar los valores de las moléculas mencionadas. Para comprobar si, a pesar de lo anterior, existía algún tipo de tendencia **lineal** entre los valores moleculares y la presencia o no de disfunción

precoz, se decidió categorizar los valores de VCAM-1, ICAM-1, PCRus y factor von Willebrand según sus cuartiles, obteniendo las siguientes categorías:

- VCAM-1; a) valores inferiores a 3.952 ng/ml, b) valores situados entre 3.952 y 4.854 ng/ml, c) valores situados entre 4.854 y 6.286 ng/ml y d) valores iguales o superiores a 6.286 ng/ml.
- ICAM-1: a) valores inferiores a 457 ng/ml, b) valores situados entre 457 y 542 ng/ml, c) valores situados entre 542 y 778 ng/ml y d) valores iguales o superiores a 778 ng/ml.
- PCRus: a) valores inferiores a 2.260 ng/ml, b) valores situados entre 2.260 y 6.980 ng/ml, c) valores situados entre 6.980 y 19.232 ng/ml y d) valores superiores a 19.232 ng/ml.

- Factor von Willebrand; a) valores inferiores a 5.396 ng/ml, b) valores situados entre 5.396 y 13.100 ng/ml, c) valores situados entre 13.100 y 60.600 ng/ml y d) valores iguales o superiores a 60.600 ng/ml.

Dado que hay escasos resultados para la molécula IL-6, se decidió no categorizar la variable, ya que no aportaría mayor información. El resultado del análisis estadístico de tendencia **lineal** entre las diversas categorías de las variables y la presencia/ausencia de fracaso precoz del acceso realizado mediante la prueba tau de Kendall se halla reflejado en la **Tabla 3.14**. En todos los casos se tomó como categoría de referencia aquella con los valores **más bajos** de la molécula en cuestión. Como puede apreciarse en dicha tabla, tampoco existe una tendencia **lineal** estadísticamente significativa entre las diversas categorías de valores moleculares en relación al fracaso precoz de la FAV.

Tras observar que existían suficientes valores tanto en los casos de disfunción como en los que no, se decidió repetir el análisis, pero únicamente para FAV radiocefálicas (las FAV de codo no presentaron suficientes valores para repetir en análisis). Al repetir los análisis de normalidad para este subconjunto concreto de valores, se observó que nuevamente únicamente los valores de las moléculas VCAM-1 y los logaritmos neperianos de IL-6 y PCRus cumplían con el supuesto de normalidad. Los resultados estadísticos descriptivos y su comparación se hallan representados en la **Tabla 3.15**.

Tabla 3.14. Resultado del análisis estadístico de tendencia lineal entre las diversas categorías de las moléculas estudiadas y el fracaso precoz de la FAV

Molécula	Riesgo relativo (IC 95%)	p
VCAM-1	Valores $\geq 3.952 - < 4.854$ ng/ml: 1,87 (0,4 – 8,65)	0,743
	Valores $\geq 4.854 - < 6.286$ ng/ml: 1,87 (0,33 – 8,65)	
	Valores ≥ 6.286 ng/ml: 1,4 (0,27 – 7,18)	
ICAM-1	Valores $\geq 457 - < 542$ ng/ml: 0,47 (0,10 – 2,16)	0,374
	Valores $\geq 542 - < 778$ ng/ml: No hubo pacientes en esta categoría	
	Valores ≥ 778 ng/ml: 1,63 (0,61 – 4,39)	
PCRus	Valores $\geq 2.260 - < 6.980$ ng/ml: 1,24 (0,34 – 4,60)	0,816
	Valores $\geq 6.980 - < 19.232$ ng/ml: 0,93 (0,22 – 3,88)	
	Valores ≥ 19.232 ng/ml: 0,93 (0,22 – 3,88)	
Factor von Willebrand	Valores $\geq 5.396 - < 13.100$ ng/ml: 0,93 (0,29 – 3,04)	0,427
	Valores $\geq 13.100 - < 60.600$ ng/ml: 0,47 (0,10 – 2,16)	
	Valores ≥ 60.600 ng/ml: 0,7 (0,19 – 2,59)	

Tabla 3.15. Resultados estadísticos al comparar las moléculas de interés entre FAV radiocefálicas con fracaso precoz y sin fracaso precoz (I)

Molécula	Con fallo precoz de FAV (n = 13)	Sin fallo precoz de FAV (n = 24)	p
Ln IL-6 (pg/ml)²	1,6 (DE 1,4)	1,19 (DE 0,89)	0,454 ¹
VCAM-1 (ng/ml)	5.038,8 (DE 1.515,1)	4.926,2 (DE 1.573,9)	0,835 ¹
ICAM-1 (ng/ml)	778 (rango 268 – 5.895)	533 (rango 175 – 8.097)	0,561
Ln PCRus (ng/ml)	8,82 (DE 1,77)	8,7 (DE 1,65)	0,837 ¹
F. von Willebrand (ng/ml)	7.644 (rango 2.672 – 122.612)	18.186 (rango 1.268 – 125.420)	0,888

¹Resultado obtenido mediante la prueba t de Student

² Para esta variable en concreto, el grupo con fallo precoz se compone de 8 pacientes y el grupo sin fallo precoz de 19 pacientes.

Como puede observarse en la tabla, no hay ninguna molécula con un resultado estadísticamente significativa al comparar los grupos de FAV con y sin disfunción precoz. Dado el escaso tamaño de la población en ambos grupos, se decidió dicotomizar las variables dividiéndolas por su mediana, y repetir de nuevo el análisis, que puede verse en la **Tabla 3.16**. Se han representado los resultados de los valores superiores a la media en todas las moléculas. En la tabla se comprueba nuevamente la ausencia de resultados estadísticamente significativos al realizar la comparación entre ambos grupos.

Tabla 3.16. Resultados estadísticos al comparar las moléculas de interés entre FAV radiocefálicas con fracaso precoz y sin fracaso precoz (II)

Molécula	Con fallo precoz de FAV	Sin fallo precoz de FAV	p
IL-6 (pg/ml)	50% (n = 6)	50% (n = 12)	1 ¹
VCAM-1 (ng/ml)	61,5% (n = 8)	45,8% (n = 11)	0,362
ICAM-1 (ng/ml)	53,8% (n = 7)	54,2% (n = 13)	0,985
PCRus (ng/ml)	46,2% (n = 4)	54,2% (n = 6)	0,642
F. von Willebrand (ng/ml)	38,5% (n = 5)	58,3% (n = 14)	0,248

¹Resultado obtenido mediante el test exacto de Fisher, al presentar casillas con una frecuencia esperada < 5.

7. RESULTADOS EN RELACIÓN A LA CALCIFICACIÓN VASCULAR

En este apartado estudiaremos la posible relación entre diversas variables clínicas y bioquímicas relacionadas con la calcificación y la rigidez vascular y el fracaso precoz del acceso vascular. Un resumen de las variables recogidas en este apartado, con su estadística descriptiva, puede verse en la **Tabla 3.17**. Aunque únicamente un 2,2% de los pacientes presento niveles de 25OH-VD menores al límite inferior de detección de la técnica, y un 2,3% de los pacientes presentaron también valores de PTH, OPG y OPN inferiores al límite de detección de la técnica, se decidió atribuir el valor mínimo de las moléculas correspondientes detectado en la muestra. En el caso de la molécula FGF-23, se produjo un 11,4% de casos en los que su valor fue inferior al límite de detección de la técnica, por lo nuevamente en dichos casos se registró el valor más bajo que pudo detectar la técnica en nuestra muestra.

Una descripción detallada de la recogida e interpretación de las medidas obtenidas mediante el análisis de la morfología de la onda de pulso puede encontrarse en el **Apéndice B**. Para el cálculo del porcentaje de calcificaciones en la arteria nutricia, se eliminaron una vez más aquellos pacientes cuyo acceso vascular no coincidiera con el mapeo vascular prequirúrgico.

3.17. Estadística descriptiva de las diversas variables relacionadas con la calcificación y la rigidez vascular

Variable	Estadístico
Calcio (mg/dl) ¹	8,98 (DE 0,73)
Fosfato (mg/dl) ¹	4,4 (rango 3 – 7,4)
Magnesio (mg/dl) ¹	2,14 (rango 1,15 – 3,25)
Fosfatasa alcalina ósea (µg/L) ¹	14,6 (rango 4,8 – 91)
25OD-VD (ng/ml) ¹	12,5 (rango 4,5 – 71)
PTH (pg/ml) ²	217,5 (rango 18,64 – 701)
OPN (pg/ml) ²	12.107,5 (rango 2.206 – 93.797)
OPG (pg/ml) ²	822,4 (DE 368,26)
FGF-23 (pg/ml) ²	384,5 (rango 32,6 – 10.222)
Fetúina A (µg/ml) ³	584.404 (rango 49.860 – 21.671.008)
Índice de Kauppila ¹	6 (rango 0 – 22)
Presencia de calcificaciones a nivel de la arteria nutricia (si) ⁶	37,2% (IC 95% 27,3 – 48,3%)
Índice de aumento medio (%) ⁴	27,37 (DE 10,01)
Presión de aumento media (mm Hg) ⁴	18,5 (rango 2,5 – 68,5)
Presión de pulso media (mm Hg) ⁴	59,5 (rango 22 – 133,5)
VOP media (m/s) ⁵	10,7 (rango 5,9 – 52,6)

¹Para estas variables, la n fue de 91 pacientes

²Para estas variables, la n fue de 44 pacientes.

³Para esta variable, la n fue de 59 pacientes.

⁴Para estas variables, la n fue de 53 pacientes.

⁵Para esta variable, la n fue de 47 pacientes.

⁶Para esta variable, la n fue de 80pacientes.

El resultado de comparar nuevamente estas variables entre las FAV con y sin fracaso precoz puede verse en la **Tabla 3.18** y la **Tabla 3.19**. Para facilitar la lectura de las comparaciones, se ha optado por dividir las variables en aquellas obtenidas por exploraciones complementarias (índice de Kauppila, presencia de calcificaciones en arteria nutricia, índice de aumento medio, presión de aumento media, presión de pulso media y VOP media) y variables bioquímicas (calcio, fosfato, magnesio, fosfatasa alcalina ósea, 25-hidroxi-vitamina D (25OH-VD), PTH, OPN, OPG, FGF-23 y fetuína).

Como puede observarse en las mencionadas tablas, las únicas variables en las que se observaron diferencias estadísticamente significativas fueron la presencia de calcificaciones a nivel de la arteria nutricia detectadas mediante ecografía (mayor prevalencia en aquellas FAV con fracaso precoz, $p = 0,032$), los niveles de magnesio séricos (mayores en aquellas FAV con fracaso precoz, $p = 0,019$), los valores de fosfato sérico (valores mayores en aquellas FAV que presentaron fracaso

Tabla 3.18 Variables relacionadas con la calcificación obtenidas por pruebas complementarias y su relación con la disfunción precoz de la FAV

Variable	Con fracaso precoz de FAV (N = 15)	Sin fracaso precoz de FAV (N = 38)	p
Índice de Kauppila ⁴	6 (rango 0 – 19)	4,5 (rango 0 – 22)	0,278 ¹
Presencia de calcificaciones en arteria nutricia (si)	57,9% (IC 95% 36,3% - 76,9%)	30,5% (IC 95% 20,3% - 43,1%)	0,032 ²
Índice de aumento medio (%)	27,8 (DE 10,1)	27,2 (DE 10,1)	0,857 ³
Presión de aumento media (mm Hg)	21 (rango 6,5 – 42,5)	17 (rango 2,5 – 68,5)	0,323
Presión de pulso media (mm Hg)	65,5 (rango 44 – 116)	58,8 (rango 22 – 133,5)	0,147
VOP media (m/s) ⁵	9,8 (rango 5,9 – 18,1)	11,9 (rango 6,6 – 52,6)	0,192

¹Resultado obtenido mediante regresión logística binaria.

²Resultado obtenido mediante la prueba de chi cuadrado.

³Resultado obtenido mediante la prueba t de Student.

⁴Para esta variable, hubo un total de 18 casos con disfunción precoz y 66 casos sin disfunción precoz.

⁵Para esta variable, hubo un total de 12 casos de disfunción precoz y 35 casos sin disfunción precoz.

Tabla 3.19. Variables bioquímicas relacionadas con la calcificación y su relación con la disfunción precoz de la FAV

Variable	Con fracaso precoz de FAV (n = 21)	Sin fracaso precoz de FAV (n = 70)	p
Calcio (mg/dl)	8,87 (DE 0,62)	9,01 (DE 0,76)	0,420 ³
Fosfato (mg/dl)	4,9 (rango 3,1 – 7,4)	4,35 (rango 3 – 7)	0,032
Magnesio (mg/dl)	2,32 (rango 1,21 – 3,06)	2,1 (rango 1,15 – 3,25)	0,032
F. alcalina ósea (µg/L)	11,8 (rango 7,15 – 91)	15,35 (rango 4,8 – 45,6)	0,426
25OH-VD (ng/ml)	13,8 (rango 6 – 71)	12,4 (rango 4,5 – 55,9)	0,557
PTH (pg/ml) ¹	239 (rango 66,17 – 598)	209 (rango 18,64 – 701)	0,893
OPN (pg/ml) ¹	19.549 (rango 2.438 – 39.118)	11.418 (rango 2.206 – 93.797)	0,410
OPG (pg/ml) ¹	942,5 (rango 349 – 1.386)	746 (rango 289 – 1.821)	0,179
FGF-23 (pg/ml) ¹	1.254 (rango 87,01 – 7.097)	342,5 (rango 32,58 – 10.222)	0,021
Fetuína A (µg/ml) ²	112.232 (rango 81.032 – 1.114.700)	651.236 (rango 49.860 – 21.671.008)	0,453
Log Ratio OPG/Fetuína A ¹	2,88 (rango 1,87 – 3,48)	3,07 (rango 1,64 – 5,93)	0,223

¹En estas variables, hay 8 casos con disfunción precoz, y 36 casos sin disfunción precoz.

²En esta variable, hay 13 casos de disfunción precoz y 46 casos sin disfunción precoz.

³Resultado obtenido mediante la prueba t de Student.

precoz, p = 0,032) y los valores de FGF-23 (muy superiores en aquellas FAV con disfunción precoz respecto a aquellas sin disfunción, p = 0,021).

Al observar una cierta tendencia a presentar índices de Kauppila más elevados aquellas FAV disfuncionantes precozmente, pero sin alcanzar significación estadística se decidió categorizar dicha variable a través de su mediana y realizar un nuevo estudio estadístico, nuevamente sin observar la presencia de diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de FAV (72,2% valores de índice de Kauppila ≥ 6 en las FAV disfuncionantes vs 50% de los mismos valores en las FAV normofuncionantes, p = 0,093).

Se decidió crear un modelo de regresión logística por pasos y dirección *backwards* (dada la existencia de variables que presentan una distribución no normal) con la

presencia o ausencia de fracaso precoz como variable respuesta, usando como variables independientes los niveles de FGF-23, fosfato y magnesio y la presencia de calcificaciones a nivel de la arteria nutricia quedando finalmente en el modelo los niveles de magnesio (OR 31,8 con IC 95% 1,68 – 602,7, p = 0,021) y los niveles de FGF-23 (OR 1,00 con IC 95% 1,00 – 1,00 , p = 0,092), siendo únicamente la primera variable significativa.

Tras estos resultados, se decidió nuevamente separar los resultados según el tipo de acceso (radiocefálica/de codo), realizando los análisis anteriores; dado que únicamente se produjeron 4 casos de disfunción precoz las FAV de codo, se decidió realizar los cálculos únicamente con las FAV radiocefálicas, hallándose los resultados de los análisis en la **Tabla 3.20** y en la **Tabla 3.21**. Nuevamente, se eliminaron los casos en los que el acceso creado no se correspondía con el mapeo vascular en el cálculo de los porcentajes de calcificación en la arteria nutricia.

Tabla 3.20. Variables relacionadas con la calcificación obtenidas por pruebas complementarias y su relación con la disfunción precoz de las FAV radiocefálicas

Variable	Con fracaso precoz de FAV (n = 13)	Sin fracaso precoz de FAV (n = 21)	p
Índice de Kauppila ³	6 (rango 0 – 19)	2,5 (rango 0 – 16)	0,01 ¹
Presencia de calcificaciones en arteria nutricia (si) ⁴	61,1% (IC 95% 38,6% - 79,7%)	34,3% (IC 95% 20,8% - 50,8%)	0,062 ²
Índice de aumento medio (%)	33 (rango 8,5 – 42,5)	23 (rango 10,5 – 53,5)	0,104
Presión de aumento media (mm Hg)	22,5 (rango 6,5 – 42,5)	13,5 (rango 2,5 – 52)	0,076
Presión de pulso media (mm Hg)	65,5 (rango 44 – 116)	55 (rango 22 – 133,5)	0,120
VOP media (m/s)	9,85 (rango 5,9 – 18,05)	10,9 (rango 6,6 – 52,6)	0,466

¹Resultado obtenido mediante test de Kruskal-Wallis.

²Resultado obtenido mediante la prueba de chi cuadrado.

³Para esta variable, hay un total de 16 casos con disfunción precoz y 34 casos sin disfunción precoz.

⁴Para esta variable, hay un total de 18 casos con disfunción precoz y 35 casos sin disfunción precoz.

En estas tablas puede verse que las únicas variables estadísticamente significativas entre los dos grupos son los valores de fosfato (mayor valor en aquellas FAV radiocefálicas con disfunción precoz, $p = 0,026$), los valores de magnesio (mayores en aquellas FAV radiocefálicas que presentan disfunción precoz, $p = 0,018$), los valores de FGF-23 (mayores en aquellas FAV radiocefálicas con disfunción precoz, $p = 0,011$) y el índice de Kauppila (mayores valores en aquellas FAV que presentan disfunción precoz, $p = 0,01$). Podemos apreciar también una cierta tendencia a que la presencia de calcificaciones a nivel de la arteria nutricia detectadas por ecografía es mayor en aquellas FAV radiocefálicas disfuncionantes precozmente ($p = 0,062$), junto con el índice de aumento medio (mayor en aquellas FAV que fracasan precozmente, $p = 0,104$), la presión de aumento media (nuevamente mayor en aquellas FAV con disfunción precoz, $p = 0,076$), la presión de pulso media (también mayor en aquellas FAV que fracasan precozmente, $p = 0,120$), los valores de OPG (mayores en las FAV que fracasan precozmente, $p = 0,150$) y el logaritmo decimal del ratio OPG/fetuína A (mayor valor en aquellas FAV sin fracaso precoz, $p = 0,144$).

Al observar una tendencia no significativa en varias variables analizadas anteriormente, se decidió reanalizar las mismas tras dicotomizar sus valores de acuerdo a sus medianas de la siguiente manera:

- Niveles de OPG: valores por encima y por debajo de 786 pg/ml.
- Niveles del logaritmo decimal de la ratio OPG/Fetuína: valores por encima y por debajo de 2,91.
- Valores del índice de aumento medio: valores por encima y por debajo de 25%.
- Valores de la presión de aumento media: valores por encima y por debajo de 17,25 mmHg.
- Valores de la presión de pulso media: valores por encima y por debajo de 58,75 mmHg.

Tabla 3.21. Variables bioquímicas relacionadas con la calcificación y su relación con la disfunción precoz de las FAV radiocefálicas

Variable	Con fracaso precoz de FAV (n = 18)	Sin fracaso precoz de FAV (n = 37)	p
Calcio (mg/dl)	8,83 (DE 0,64)	9,02 (DE 0,76)	0,452 ³
Fosfato (mg/dl)	4,95 (rango 3,1 – 7,4)	4,3 (rango 3 – 7)	0,026
Magnesio (mg/dl)	2,31 (DE 0,39)	2,09 (DE 0,28)	0,018 ³
F. alcalina ósea (µg/L)	11,3 (rango 7,1 – 91)	12,6 (rango 4,8 – 36)	0,871
25OH-VD (ng/ml)	12,5 (rango 4,5 – 71)	11,95 (rango 4,5 – 34)	0,592
PTH (pg/ml) ¹	239 (rango 66,17 – 598)	180,5 (rango 18,64 – 701)	0,605
OPN (pg/ml) ¹	19.549 (rango 2.438 – 39.118)	11.565 (rango 2.206 – 88.135)	0,238
OPG (pg/ml) ¹	945,5 (DE 344,71)	728,78 (DE 342,66)	0,150
FGF-23 (pg/ml) ¹	1.254 (rango 87,01 – 7.097)	241,5 (rango 32,58 – 1.142)	0,011
Fetuína A (µg/ml) ²	112.232 (rango 81.032 – 1.114.700)	701.708 (rango 49.860 – 1.467.948)	0,239
Log ratio OPG/Fetuína A ¹	2,88 (rango 1,87 – 3,48)	3,09 (rango 1,64 – 5,93)	0,144

¹En estas variables, hay 8 casos con disfunción precoz, y 18 casos sin disfunción precoz

²En esta variable, hay 13 casos de disfunción precoz y 23 casos sin disfunción precoz

³Resultado obtenido mediante la prueba t de Student

Tras la realización del análisis, los resultados nuevamente no resultaron significativos en las FAV radiocefálicas para OPG (75% para las FAV radiocefálicas con disfunción precoz vs 42,1% para las mismas FAV, pero sin presentar disfunción precoz, $p = 0,209$)⁴, logaritmo decimal de la ratio OPG/Fetuína (25% vs 57,9, $p = 0,209$)³, presión de aumento media (69,2% vs 38,1%, $p = 0,078$), índice de aumento medio (69,2% vs 38,1%, $p = 0,078$) y presión de pulso media (69,2% vs 38,1%, $p = 0,078$). No se calcularon los IC debido al pequeño tamaño de algunos de los grupos, por lo que dichos intervalos no serían fiables.

Nuevamente se decidió crear un modelo de regresión logística por pasos en dirección *backwards* siendo la presencia de disfunción precoz la variable

⁴ Resultado obtenido mediante el test exacto de Fisher, al existir casillas con frecuencias esperadas < 5.

dependiente en el grupo de FAV radiocefálicas, debiendo separar el análisis en dos submodelos, al presentar los niveles de FGF-23 correlación significativa con los niveles de fósforo ($p = 0,015$), el índice de Kauppila correlación significativa con la presión de aumento media ($p = 0,01$), existiendo también una correlación no significativa entre la presencia de calcificaciones en arteria nutricia y el índice de Kauppila ($p = 0,070$). Al existir correlación entre los valores de OPG y de FGF-23, así como correlación entre la presión de aumento media y el índice de aumento y la presión de pulso medias, se decidió no incluir dichas variables en los submodelos. El resultado de ambos submodelos fue el siguiente:

- a) En el submodelo que contenía los niveles de fósforo y magnesio y el índice de Kauppila, resultaron estadísticamente significativos los niveles de fósforo (OR 2,08 con IC 95% 1,08 – 4,01, $p = 0,029$) y los niveles de magnesio (OR 13,64 con IC 95% 1,23 – 151,56, $p = 0,033$).
- b) En el submodelo que contenía los niveles de FGF-23, la presión de aumento media y la presencia de calcificaciones en la arteria nutricia (no se incluyó el logaritmo decimal de la razón OPG/Fetuína por ser la de menor significación en este modelo y debido a iteraciones con el resto de variables), permanecieron en el modelo la presencia de calcificaciones en la arteria nutricia y los niveles de FGF-23, aunque ninguna de ellas fue significativa (niveles de FGF-23 con OR 1,00 e IC 95% 1,00 – 1,01 y $p = 0,151$; presencia de calcificaciones en arteria nutricia con OR 44,28 e IC 95% 0,02 – 94.648,5 y $p = 0,333$).

Al comprobar que la presencia de calcificaciones a nivel de la arteria fue significativa en ambos tipos de FAV, y que el índice de Kauppila resultó significativo en las FAV radiocefálicas, se realizó un análisis de posibles factores que influyeran en ambas variables en sus grupos correspondientes. Comenzaremos analizando posibles factores de riesgo de entre las variables analizadas anteriormente para desarrollar calcificaciones en la arteria nutricia, nuevamente descartando aquellos pacientes en los que el mapeo vascular no se corresponde con el tipo de acceso creado. Los resultados de la comparación entre pacientes que presentaron y no presentaron calcificaciones a nivel de la arteria nutricia antes de la creación de la FAV puede verse en la **Tabla 3.22**.

Como puede observarse en la mencionada tabla, únicamente los niveles de OPG (más elevados en presencia de calcinación de arteria nutricia, $p = 0,025$) y el índice de Kauppila (mayor porcentaje de puntuaciones elevadas en presencia de calcificaciones a nivel de arteria nutricia, $p = 0,018$) resultaron estadísticamente significativos, aunque hay algunas variables con cierta tendencia a la significación como los niveles de magnesio (más elevados en aquellos pacientes que presentan calcificaciones, $p = 0,083$), los niveles de PTH (más bajos en aquellos pacientes con presencia de calcificaciones, $p = 0,063$), los niveles de OPN (más elevados en pacientes con presencia de calcificaciones, $p = 0,115$), los niveles de fetuína A (disminuidos en aquellos pacientes con calcificaciones en la arteria nutricia, $p = 0,126$) y el logaritmo decimal de la ratio OPG/Fetuína (aumentada en aquellos pacientes con ausencia de calcificaciones, $p = 0,068$), por lo que se decidió dicotomizar estas variables utilizando su mediana y realizar un nuevo análisis, mostrando el nuevo análisis la presencia de diferencias significativas en los valores de magnesio (67,9% valores $\geq 2,17$ mg/dl en el caso de calcificación vs 42,9% en el caso de no calcificación, $p = 0,076$), sin diferencias significativas en los niveles de PTH (54,5% de valores ≥ 223 pg/ml en caso de calcificaciones presentes vs 52% en caso de calcificaciones ausentes), de OPN (63,6% valores ≥ 13.863 ng/ml en el caso de presencia de calcificaciones vs 44% en el caso de no haber calcificaciones, $p = 0,216$), de fetuína A (37,5% valores ≥ 567.936 ng/ml en caso de existir calcificaciones vs 58,8% en caso de no haberlas, $p = 0,171$) o el logaritmo decimal de la ratio OGF/Fetuína (valores $\geq 3,018$ en 36,4% de los casos con calcificaciones presentes vs 56% casos en los que no hay calcificación, $p = 0,278$).

Como en los casos anteriores, se decidió la construcción de un modelo de regresión logística por pasos en dirección *backward* con las variables con una significación $\leq 0,1$ para estudiar su impacto sobre la presencia de calcificaciones a nivel de la arteria nutricia, introduciendo como variables independientes los niveles de OPG, fetuína A, PTH y magnesio y el índice de Kauppila dicotomizado; dado que el logaritmo decimal del cociente OPG/Fetuína (en valor absoluto) dependía de dos variables, se analizó si su significación era propia o debida a alguna de las variables que contenía, siendo finalmente descartado del modelo por esta última razón. Tras

Tabla 3.22. Factores de riesgo de aparición de calcificaciones en la arteria nutricia antes de la creación de la FAV

Variable	Presencia de calcificaciones (n = 29)	Ausencia de calcificaciones (n = 49)	p
Calcio (mg/dl)	9,07 (DE 0,78)	8,97 (DE 0,69)	0,592 ⁴
Fosfato (mg/dl)	4,5 (rango 3 – 7,4)	4,5 (rango 3,0 – 7,3)	0,808
F. alcalina ósea (µg/L)	12,4 (rango 6,0 – 91)	15,4 (rango 4,8 – 53,5)	0,724
Magnesio (mg/dl)	2,25 (rango 1,15 – 3,21)	2,11 (rango 1,33 – 3,25)	0,083
25OH-VD (ng/ml)	14,3 (rango 4,9 – 71)	11,35 (rango 4,5 – 55,9)	0,250
PTH (pg/ml) ¹	206,45 (DE 56,29)	283,76 (DE 181,8)	0,063 ⁴
OPG (pg/ml) ¹	1005,6 (DE 354,85)	734,64 (DE 324,24)	0,025
OPN (pg/ml) ¹	14.121 (rango 7.379 – 88.135)	11.036 (rango 2.206 – 59.838)	0,115
FGF-23 (pg/ml) ¹	270 (rango 32,58 – 10.222)	346 (rango 32,58 – 3.751)	0,973
Fetuína A (ng/ml) ³	130.896 (rango 49.860 – 1.467.948)	676.596 (rango 69.620 – 21.671.008)	0,126
Log. OPG/Fetuína ¹	2,91 (rango 1,64 – 3,34)	3,13 (rango 1,85 – 5,93)	0,068
Índice de aumento medio (%) ²	27,55 (DE 9,42)	26,22 (DE 10,43)	0,656 ⁴
Presión aumento media (mm Hg) ²	18,5 (rango 5,5 – 52)	16,5 (rango 2,5 – 42,5)	0,399
Presión de pulso media (mm Hg) ²	61,5 (rango 41,5 – 133,5)	58,5 (rango 22 – 116)	0,184
I. de Kauppila ⁵	74,1% valores ≥ 4,5	45,7% valores ≥ 4,5	0,018 ⁶

¹En el caso de esta variable, hay 11 casos de calcificación y 25 casos sin ella.

²En el caso de esta variable, hay 19 casos de calcificación y 29 casos sin ella.

³En el caso de esta variable, hay 17 casos de calcificación y 34 casos sin ella.

⁴Resultado obtenido con la prueba t de Student.

⁵La variable ha sido dicotomizada por su mediana, para aumentar la n de los grupos.

⁶Resultado obtenido mediante el test de chi-cuadrado.

aplicar el modelo simplificado, quedaron como variables en el modelo los niveles de OPG (=R 1,00 con IC 95% 1,00 – 1,01 y $p = 0,031$), los niveles de magnesio (OR 25,4 con IC 95% 0,8 – 810,9 y $p = 0,067$) y los niveles de PTH (OR 0,99 con IC 95% 0,98 – 1,00 y $p = 0,085$), presentando únicamente los valores de OPG significación estadística.

Si repetimos en análisis anterior en las FAV radiocefálicas, obtenernos los resultados que se hallan reflejado en la **Tabla 3.23**. Como se puede comprobar, únicamente el índice de Kauppila dicotomizado resulta estadísticamente significativo (mayor porcentaje de puntuaciones más elevadas en aquellas FAV radiocefálicas que han presentado calcificaciones en arteria nutricia, $p = 0,013$), mostrando una tendencia a valores más elevados en aquellas FAV que presentan calcificaciones, aunque no de forma estadísticamente significativa, los valores de 25OH-VD ($p = 0,083$), de OPG ($p = 0,055$) y de OPN ($p = 0,095$).

Nuevamente, se recurrió a dicotomizar utilizando su mediana como divisor las variables que presentaron una tendencia a la significación para comprobar si al aumentar la potencia estadística resultaban significativas. En esta ocasión, al dicotomizar los valores de OPN, de OPG y de 25OH-VD no se apreciaron diferencias significativas entre aquellas FAV radiocefálicas que presentaban calcificaciones a nivel de su arteria nutricia y las que no ($p = 0,411$ para OPG, $p = 0,411$ en el caso de OPN, y en el caso de 25OH-VD parece que todos sus valores son superiores a la mediana en ambas categorías).

Procederemos a continuación a analizar el papel de diversas variables en el índice de Kauppila, del que hemos hallado presenta una asociación significativa en el fracaso precoz de la FAV (tanto en general como en radiocefálicas). Para evitar perder potencia estadística, únicamente se decidió analizar toda la muestra. Para analizar dicho índice, se procedió a dividir sus valores en tres categorías: a) puntuación de 0 a < 8 puntos, b) puntuación de 8 a < 16 puntos y c) puntuación de 16 a 24 puntos. Tras la categorización de la variable, se analizaron los posibles factores de riesgo mediante una regresión logística **ordinal**, hallándose los resultados de dicho análisis en la **Tabla 3.24**. Debe remarcar que, en este tipo de análisis, la categoría de referencia para realizar las comparaciones **es la que posee los valores más altos del índice**. Al no cumplir los supuestos necesarios para poder

Tabla 3.23. Factores de riesgo de aparición de calcificaciones en la arteria nutricia antes de la creación de la FAV radiocefálicas

Variable	Presencia de calcificaciones (n = 23)	Ausencia de calcificaciones (n = 30)	p
Calcio (mg/dl)	9,06 (DE 0,68)	8,82 (DE 0,73)	0,241 ⁴
Fosfato (mg/dl)	4,40 (rango 3,1 – 7,4)	4,45 (rango 3,0 – 7,3)	0,943
F. alcalina ósea (µg/L)	11 (rango 6,0 – 91)	16,65 (rango 4,8 – 53,5)	0,379
Magnesio (mg/dl)	2,20 (DE 0,37)	2,13 (DE 0,32)	0,464 ⁴
25OH-VD (ng/ml)	14,4 (rango 4,9 – 71)	10,6 (rango 4,5 – 25,4)	0,083
PTH (pg/ml) ¹	202,22 (DE 54,1)	266,82 (DE 204,1)	0,235 ⁴
OPG (pg/ml) ¹	976,11 (DE 335,3)	699,8 (DE 329,7)	0,055 ⁴
OPN (pg/ml) ¹	14.121 (rango 11.300 – 88.135)	10.617 (rango 2.206 – 54.731)	0,095
FGF-23 (pg/ml) ¹	270 (rango 32,58 – 7.097)	551 (rango 32,58 – 3.751)	0,751
Fetuína A (ng/ml) ³	133.288 (rango 49.860 – 1.467.948)	676.596 (rango 69.620 – 1.317.716)	0,343
Log. OPG/Fetuína ¹	2,91 (rango 1,64 – 3,34)	3,13 (rango 2,03 – 5,93)	0,220
Índice de aumento medio (%) ²	26,63 (DE 10,02)	26,08 (DE 10,68)	0,880 ⁴
Presión aumento media (mm Hg) ²	19 (rango 5,5 – 52)	16 (rango 2,5 – 42,5)	0,313
Presión de pulso media (mm Hg) ²	63,5 (rango 41,5 – 133,5)	54,25 (rango 22 – 116)	0,126
I. de Kauppila ⁵	71,4% valores ≥ 4,5	35,7% valores ≥ 4,5	0,013 ⁶

¹En el caso de esta variable, hay 9 casos de calcificación y 17 casos sin ella.

²En el caso de esta variable, hay 16 casos de calcificación y 18 casos sin ella.

³En el caso de esta variable, hay 14 casos de calcificación y 22 casos sin ella.

⁴Resultado obtenido con la prueba t de Student.

⁵La variable ha sido dicotomizada por su mediana, para aumentar la n de los grupos.

⁶Resultado obtenido mediante el test de chi cuadrado.

aplicar la regresión ordinal, la relación entre los valores de fetuína A y FGF-23 con el índice de Kauppila categorizado se analizaron mediante una regresión logística multinomial. Como podemos observar en la mencionada tabla, únicamente la presión de aumento media (OR 1,06 con IC 95% 1,01 – 1,11, $p = 0,016$) y la presión de pulso media (OR 1,04 con IC 95% 1,01 – 1,06, $p = 0,010$) resultaron estadísticamente significativas, teniendo un papel protector frente a la presencia de importante calcificación de la aorta abdominal.

En el apartado anterior pudimos comprobar que el diámetro arterial era una variable importante en cuanto a la presencia o ausencia de fracaso precoz, por lo se decidió investigar si alguna de las variables relacionadas con la calcificación influía en dicho diámetro. Dado que la tasa de fracaso precoz de la FAV era mayor en las FAV radiocefálicas y además existían pocos casos de fracaso precoz de la FAV en el grupo de FAV de codo, se decidió limitar el análisis al primer grupo. Se comprobó que la distribución de la variable de estudio no seguía el patrón normal, por lo que se decidió dicotomizar la variable por su mediana y realizar el estudio utilizando regresión logística binaria. Los resultados de las diversas variables estudiadas en relación al diámetro arterial dicotomizado de las FAV radiocefálicas se muestra en la **Tabla 3.25**. Se tomó como categoría de referencia aquella con los diámetros arteriales **mayores**.

En la mencionada tabla se evidencia que, de todas las variables estudiadas, se asocian a un riesgo estadísticamente significativo de un menor diámetro arterial únicamente el índice de aumento medio ($p = 0,019$), parámetro relacionado con la rigidez vascular. Muestran una tendencia no significativa a ser factores **protectores** de un diámetro vascular pequeño los niveles de calcio ($p = 0,110$) y los valores de magnesio ($p = 0,087$), mientras que los niveles de fósforo ($p = 0,091$), la presión de aumento media ($p = 0,06$) y la presión de pulso media ($p = 0,081$) constituyen factores **de riesgo** para un menor calibre arterial, ambos nuevamente relacionados

Tabla 3.24. Análisis de posibles factores de riesgo para el índice de Kauppila en relación a los pacientes con FAV.

Variable	OR (IC 95%)	p
Calcio (mg/dl)¹	1,20 (0,65 – 2,21)	0,555
Fósforo (mg/dl)²	0,94 (0,60 – 1,48)	0,789
25OH-VD (ng/ml)³	1,01 (0,96 – 1,07)	0,669
Magnesio (mg/dl)⁴	1,22 (0,38 – 3,93)	0,737
F. alcalina ósea (µg/L)⁵	1,01 (0,97 – 1,04)	0,708
PTH (pg/ml)⁶	1,00 (1,00 – 1,01)	0,203
OPG (pg/ml)⁷	1,00 (1,00– 1,00)	0,194
OPN (pg/ml)⁷	1,00 (1,00 – 1,00)	0,368
Fetuína A (ng/ml)	Valores de 0 a 8: 1,00 (1,00 – 1,00)	0,362
	Valores de 8 a 16: 1,00 (1,00 – 1,00)	0,343
FGF-23 (pg/ml)	Valores de 0 a 8: 1,01 (0,98 – 1,04)	0,525
	Valores de 8 a 16: 1,01 (0,98 – 1,04)	0,515
Log OPG/Fetuína A⁸	0,72 (0,29 – 1,81)	0,487
I. aumento medio (mm Hg)⁹	1,04 (0,8 – 1,10)	0,242
P. aumento media (mm Hg)¹⁰	1,06 (1,01 – 1,11)	0,016
P. pulso media (mm Hg)¹¹	1,04 (1,01 – 1,06)	0,010
VOP media (m/s)⁶	1,05 (0,97 – 1,14)	0,236

¹Presencia del 40,7% de casillas con valor 0.

²Presencia de 49% de casillas con valor 0.

³Presencia de 63,7% de casillas con valor 0.

⁴Presencia de 60,8% de casillas con valor 0.

⁵Presencia de 64,2% de casillas con valor 0.

⁶Presencia de 65,8% de casillas con valor 0.

⁷Presencia de 65,7% de casillas con valor 0.

⁸Presencia de 66,7% de casillas con valor 0.

⁹Presencia de 62% de casillas con valor 0.

¹⁰Presencia de 63,2% de casillas con valor 0.

¹¹Presencia de 64% de casillas con valor 0.

Tabla 3.25. Relación de diversas variables relacionadas con la calcificación y rigidez vascular con el diámetro dicotimizado de las FAV radiocefálicas

Variable	OR (IC 95%)	p
Calcio (mg/dl)	0,51 (0,23 – 1,16)	0,110
Fósforo (mg/dl)	1,57 (0,93 – 2,65)	0,091
Magnesio (mg/dl)	0,20 (0,03 – 1,27)	0,087
25OH-VD (ng/ml)	1,02 (0,96 – 1,08)	0,585
OPG (pg/ml)	1,00 (1,00 – 1,00)	0,140
OPN (pg/ml)	1,00 (1,00 – 1,00)	0,670
PTH (pg/ml)	1,00 (1,00 – 1,01)	0,784
FGF-23 (pg/ml)	1,00 (1,00 – 1,00)	0,189
Fetúina A (ng/ml)	1,00 (1,00 – 1,00)	0,214
I. aumento medio (%)	1,12 (1,02 – 1,23)	0,019
P. aumento media (mmHg)	1,08 (1,00 – 1,17)	0,060
P. pulso media (mmHg)	1,04 (1,00 – 1,09)	0,081

con la calcificación vascular. Se decidió introducir estas variables en un modelo de regresión logística multivariable por pasos en dirección *backward*, quedando en el modelo final únicamente el índice de aumento medio, que además resultó ser estadísticamente significativo (OR 1,11 con IC 95% 1,01 – 1,22, p = 0,027). Deseo remarcar que, aunque este análisis se parece al realizado en la **Tabla 3.12**, la diferencia entre ambos análisis es que el realizado en la **Tabla 3.12** utilizó una regresión logística **ordinal** para estudiar el riesgo **entre cada categoría**, mientras que en la tabla **actual** el análisis es una regresión logística **simple**.

8. RESULTADOS EN RELACIÓN A LA NUTRICIÓN DEL PACIENTE

En este apartado estudiaremos la posible relación entre el fracaso precoz y las diversas variables relacionadas con la nutrición recogidas durante el estudio. Un resumen de los valores de las principales variables nutricionales recogidas se encuentra en la **Tabla 3.26**. La **Figura 3.11** muestra la distribución de los grados de obesidad en pacientes con FAV con disfunción precoz y sin ella en nuestra muestra.

Si analizamos las relaciones entre las diversas variables nutricionales mediante la correlación de Spearman (por la presencia de variables que no cumplen la normalidad), el resultado de dicha prueba se halla en la **Tabla 3.27**. Hallamos que el peso se correlaciona con las medidas antropométricas (perímetro abdominal, pliegue tricípital medio y área grasa media de EESS), así como el perímetro abdominal (correlación positiva con el pliegue tricípital medio). Los niveles de leptina se correlacionan positivamente con el peso, el perímetro abdominal y el pliegue tricípital medio.

3.26. Resultado de las variables relacionadas con la nutrición	
Variable	Resultado
Peso (kg)	77,2 (rango 51,5 – 137,5)
Perímetro abdominal (cm)	100,38 (DE 13,55)
Albúmina (g/dl)	3,96 (rango 2,42 – 7,78)
Prealbúmina (mg/dl)	29,99 (DE 7,36)
Colesterol total (mg/dl)	164 (rango 76 – 330)
Colesterol HDL (mg/dl)	44,2 (rango 22,5 – 115)
Colesterol LDL (mg/dl)	87,4 (rango 30,2 – 263,3)
Colesterol no HDL (mg/dl)	118,45 (rango 48,6 – 285,1)
TG (mg/dl)	132 (rango 43 – 439)
IMC (kg/m²)	27,24 (rango 17,08 – 47,02)
Presencia de síndrome metabólico (sí)	79,1% (IC 95% 69,7% - 86,2%) ¹
Leptina (pg/ml)²	40.106,5 (rango 778 – 207.154)
Pliegue tricípital medio (mm)	16,7 (rango 4,65 – 37,7)
Perímetro muscular medio de EESS (cm)	28,84 (DE 3,63)
Área grasa media de EESS (cm²)	23,53 (rango 4,66 – 63,1)
Índice adiposo muscular medio de EESS (%)	5,34 (rango 2,24 – 10,40)

¹En esta variable, la población total fue de 44 pacientes.

²Intervalo de confianza obtenido por el método de Wilson.

La relación estadística entre las variables anteriormente mencionadas y el fracaso precoz de la FAV se encuentra reflejado en la **Tabla 3.28**. En la mencionada tabla puede comprobarse que la única variable estadísticamente significativa entre ambos grupos es la albúmina (menores valores en aquellos pacientes que presentan disfunción precoz del acceso, $p = 0,036$), aunque parece haber una tendencia no significativa a presentar menores valores de prealbúmina (27,37 mg/dl vs 30,75 mg/dl, $p = 0,075$) y mayores valores de colesterol HDL en aquellos pacientes con fracaso precoz (48,85 mg/dl vs 43 mg/dl, $p = 0,119$).

Se decidió utilizar nuevamente esta recategorización del IMC para ver si el grado de IMC influía en el tipo de FAV que recibía el paciente, con un resultado negativo ($p = 0,970$). Un gráfico de la distribución de las FAV según la nueva categorización del IMC puede verse en la **Figura 3.12**.

Nuevamente decidimos reproducir el estudio de las variables realizado anteriormente en el grupo de FAV radiocefálicas, cuyo resultado se encuentra en la **Tabla 3.29**.

Como puede verse en la mencionada tabla, la única de las variables de estudio que resultó significativa en el grupo de FAV radiocefálicas fue el valor de la albúmina sérica (más baja en aquellos pacientes con disfunción precoz, $p = 0,015$), aunque las siguientes variables mostraron una tendencia a la significación: valores de prealbúmina (más bajos en aquellos pacientes con FAV con disfunción precoz: 27,17 mg/dl vs 30,93 mg/dl, $p = 0,079$), valores de HDL (más elevado en aquellos pacientes con disfunción precoz: 50 mg/dl vs 41,70 mg/dl, $p = 0,056$), valores de LDL (más elevados en aquellos pacientes que presentaron disfunción precoz de la FAV: 102,7 mg/dl vs 79,5 mg/dl, $p = 0,092$), valores de leptina (muy elevados en aquellos pacientes que presentaron disfunción precoz: 48.112,75 pg/ml vs 29.200,58 pg/ml, $p = 0,075$) y el índice adiposo muscular medio de la EESS (más elevado en aquellos pacientes con disfunción precoz de su FAV: 6,26% vs 4,67%, $p = 0,085$).

Tabla 3.27. Índice de correlaciones entre las variables nutricionales del estudio

	Peso (kg)	P. abdominal (cm)	Pliegue tricipital medio (mm)	Área grasa media EESS (cm²)	I. adiposo muscular medio EESS (%)	Prealbúmina (mg/dl)	Colesterol total (mg/dl)	LDL (mg/dl)	HDL (mg/dl)	Leptina (pg/ml)
Peso (kg)	1	0,719 ²	0,342 ²	0,446 ²	0,176	0,085	-0,165	-0,156	-0,310 ²	0,350 ¹
P. abdominal (cm)		1	0,429 ²	0,507 ²	0,285 ²	0,032	-0,239 ¹	-0,328 ²	-0,253 ¹	0,554 ²
Pliegue tricipital medio (mm)			1	0,984 ²	0,965 ²	0,114	0,141	-0,008	-0,086	0,522 ²
Área grasa media EESS (cm²)				1	0,913 ²	0,149	0,109	-0,032	-0,135	0,547 ²
I. adiposo muscular medio EESS (%)					1	0,038	0,191	0,039	0,003	0,467 ²
Prealbúmina (mg/dl)						1	0,051	-0,081	-0,062	0,035
Colesterol total (mg/dl)							1	0,914 ²	0,449 ²	-0,059
LDL (mg/dl)								1	0,373 ²	-0,069
HDL (mg/dl)									1	-0,116
Leptina (pg/ml)										1

¹Valor p = 0,05

²Valor p = 0,01

3.28. Relación de las variables nutricionales con el fracaso precoz del acceso vascular

Variable	Con fracaso precoz (n = 21)	Sin fracaso precoz (n = 70)	p
Peso (kg)	77 (rango 54 – 112,4)	77,3 (rango 51,5 – 137,5)	0,373
Perímetro abdominal (cm)	99,07 (DE 10,47)	100,77 (DE 14,38)	0,617 ³
Albúmina (g/dl)	3,88 (rango 3,09 – 4,52)	4,04 (rango 2,42 – 7,78)	0,036
Prealbúmina (mg/dl)	27,37 (DE 6,61)	30,75 (DE 7,44)	0,071 ³
Colesterol total (mg/dl)	173 (rango 110 – 253)	163 (rango 76 – 330)	0,304
Colesterol HDL (mg/dl)	48,85 (rango 29 – 115)	43 (rango 22,5 – 83,5)	0,119
Colesterol LDL (mg/dl)	98,3 (rango 51,6 – 153,6)	85,3 (rango 30,2 – 236,3)	0,333
Colesterol no HDL (mg/dl)	122,7 (rango 81 – 192,4)	116,85 (rango 48,6 – 285,1)	0,535
TG (mg/dl)	117 (rango 59 – 341)	137 (rango 43 – 439)	0,703
IMC (kg/m²)	27,63 (rango 18,27 – 35,88)	27,19 (rango 17,08 – 47,02)	0,932
Presencia de síndrome metabólico (si)⁴	76,2% (IC 95% 54,9% - 89,4%)	80% (IC 95% 69,2% - 87,7%)	0,762 ²
Leptina (pg/ml)¹	55.218 (rango 4.594 - 91.077)	39.679 (rango 778 – 207.154)	0,427
Pliegue tricípital medio (mm)	19,7 (rango 6,8 – 32,5)	14,9 (rango 4,65 – 37,7)	0,301
Perímetro muscular medio de EESS (cm)	28,36 (DE 3,30)	28,99 (DE 3,73)	0,491 ³
Área grasa media de EESS (cm²)	26,70 (rango 7,63 – 45,75)	22,73 (rango 4,66 – 63,10)	0,395
Índice adiposo muscular medio de EESS (%)	6,33 (2,89 – 9,77)	4,90 (rango 2,24 – 10,40)	0,147

¹En el caso de esta variable, existen 8 casos de disfunción precoz y 36 casos sin ella.

²Resultado obtenido mediante el test exacto de Fisher, al existir celdas con frecuencia prevista < 5.

³Resultado obtenido mediante la prueba t de Student.

⁴Intervalos de confianza obtenidos por el método de Wilson.

3.29. Relación de las variables nutricionales con el fracaso precoz del acceso vascular en el grupo de FAV radiocefálicas

Variable	Con fracaso precoz (n = 18)	Sin fracaso precoz (n = 37)	p
Peso (kg)	73,72 (DE 13,94)	80,34 (DE 15,58)	0,132 ²
Perímetro abdominal (cm)	99,47 (DE 10,36)	101,87 (DE 14,32)	0,530 ²
Albúmina (g/dl)	3,89 (rango 3,09 – 4,52)	4,07 (rango 2,42 – 7,78)	0,015
Prealbúmina (mg/dl)	27,17 (DE 7,10)	30,93 (DE 7,21)	0,079 ²
Colesterol total (mg/dl)	175,94 (DE 35,58)	158,62 (DE 40,96)	0,131 ²
Colesterol HDL (mg/dl)	50 (rango 29 – 115)	41,7 (rango 22,5 – 73)	0,056
Colesterol LDL (mg/dl)	102,7 (rango 51,6 – 153,6)	79,5 (rango 34,3 – 173,8)	0,092
Colesterol no HDL (mg/dl)	121,8 (rango 81 – 192,4)	114,5 (rango 53,5 – 212,1)	0,256
TG (mg/dl)	115 (rango 59 – 341)	146 (rango 43 – 439)	0,686
IMC (kg/m²)	26,98 (rango 18,27 – 35,88)	27,52 (rango 19,43 – 42,28)	0,542
Presencia de síndrome metabólico (si)	77,8% (IC 95% 54,8% - 91,0%)	83,8% (IC 95% 68,9% - 92,3%)	0,713 ³
Leptina (pg/ml)¹	48.112,75 (DE 30.919,1)	29.200,58 (DE 20.923,7)	0,075 ²
Pliegue tricípital medio (mm)	19,53 (rango 6,8 – 32,5)	14,33 (rango 7,90 – 33,2)	0,215
Perímetro muscular medio de EESS (cm)	28,35 (DE 3,49)	29,33 (DE 3,64)	0,350 ³
Área grasa media de EESS (cm²)	26,32 (rango 7,63 – 45,75)	20,55 (rango 9,94 – 57,99)	0,399
Índice adiposo muscular medio de EESS (%)	6,26 (2,89 – 9,77)	4,67 (rango 2,59 – 9,16)	0,085

¹En el caso de esta variable, la población es de 8 casos de disfunción precoz, y 19 casos sin disfunción.

²Resultado obtenido mediante la prueba t de Student.

³Resultado obtenido mediante el test exacto de Fisher, al existir celdas con frecuencia prevista < 5.

Las mencionadas variables se introdujeron en un modelo de regresión logística por pasos en dirección *backward* en relación a la presencia de disfunción precoz del acceso vascular, quedando presentes en el modelo final los valores de colesterol HDL (OR 1,08 con IC 95% 0,97 – 1,21, $p = 0,159$) y el índice adiposo muscular medio de las EESS (OR 2,22 con IC 95% 1,12 – 4,39, $p = 0,029$), siendo esa última variable la única estadísticamente significativa.

Al igual que en la sección anterior, se analizó si el diámetro arterial previo a la creación de la FAV, en forma dicotómica (no se cumplieron los criterios necesarios para realizar una regresión ordinal con diámetro categorizado en > 2 categorías), se veía influenciado por alguna de las siguientes variables: albúmina, colesterol total, colesterol HDL, prealbúmina, leptina, pliegue tricípital medio, índice adiposo muscular medio de EESS y grado de obesidad categorizado (categorías: a) $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$, b) $IMC 25 - < 30 \text{ kg/m}^2$ y c) $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) utilizando un método de regresión logística por pasos en dirección *backward*, limitando el análisis a las FAV radiocefálicas y eliminando del análisis aquellos pacientes en los que las mediciones del mapeo vascular y la FAV creada no fueran coincidentes. Todas las variables fueron eliminadas del modelo final, al no alcanzar ninguna de ellas la significación.

9. RESULTADOS DE LA CONSTRUCCIÓN DE UN MODELO DE REGRESION LOGÍSTICA MULTIVARIABLE

Para finalizar con el estudio de las variables recogidas y el fracaso precoz de la FAV, se introdujeron en un modelo de regresión logística en dirección *backwards* aquellas variables que en los diversos apartados presentaron un resultado significativo o una $p < 0,1$. Las variables escogidas fueron: presencia de insuficiencia cardíaca, diámetro arterial de la arteria nutricia (en mm), presencia de calcificaciones a nivel de la arteria nutricia, niveles de fosfato, niveles de FGF-23, valores de albúmina y prealbúmina y tipo de FAV. Dado que las variables diámetro de arteria nutricia y presencia de calcificaciones en la misma proceden del mapeo vascular, sólo se seleccionaron para el análisis aquellos pacientes en los que el mapeo vascular coincidiera con el tipo de acceso vascular que finalmente se creó.

Dado que existe interacción entre el fosfato y el FGF-23, y entre el FGF-23 y la presencia de insuficiencia cardíaca, se decidió la creación de dos modelos

diferentes que no contuvieran variables que interaccionaran entre sí. En todos los modelos se decidió mantener el tipo de FAV como variable correctora del diámetro de la arteria nutricia:

- **Primer modelo** (que contiene las variables presencia de insuficiencia cardíaca y niveles de fosfato, pero no la variable FGF-23): el modelo final presentaba la presencia de insuficiencia cardíaca (OR 10,56 con IC 95% 1,51 – 73,7, $p = 0,017$), el diámetro de la arteria nutricia (OR 0,20 con IC 95% 0,05 – 0,77, $p = 0,019$), niveles de fosfato (OR 1,94 con IC 95% 1,00 – 3,74, $p = 0,049$) y la presencia de calcificaciones en la arteria nutricia (OR 3,60 con IC 95% 0,86 – 15,10, $p = 0,08$), siendo únicamente las tres primeras variables significativas.
- **Segundo modelo** (que contiene la variable FGF-23, pero no las variables presencia de insuficiencia cardíaca y niveles de fosfato): en el modelo final permanecieron las variables presencia de calcificaciones en arteria nutricia (OR 13,75 con IC 95% 0,84 – 226,4, $p = 0,067$) y valores de FGF-23 (OR 1,00 con IC 95% 1,00 – 1,01, $p = 0,065$). Ninguna de las variables del modelo resultó significativa.

10. RESULTADOS SOBRE LA SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO DE DIVERSAS VARIABLES

Aunque en apartados anteriores hemos estudiado la relación de diversas variables con el fracaso precoz de la FAV, las relaciones se establecían sobre el fracaso en un breve periodo de tiempo, por lo que no se consideró oportuno complementar los resultados mediante estudios de supervivencia. En el presente apartado, ampliaremos el periodo de tiempo analizado a toda la duración del estudio, por lo que se incluirán los fracasos tardíos de la FAV, y estudiaremos la influencia de ciertas variables sobre la curva de supervivencia del acceso vascular.

Dada la elevada cantidad de variables a explorar, se decidió representar únicamente aquellas gráficas donde se halle una diferencia estadísticamente significativa. En todos los casos se reflejará la significación de cada variable mediante el log-rank. Además, se decidió separar los resultados según el tipo de variable (discreta o continua).

A continuación, en la **Figura 3.13**, **Figura 3.14**, **Figura 3.15** y **Figura 3.16** y **Figura 3.17** pueden verse las curvas de supervivencia **global** (precoz y tardía) de las FAV creadas y de las variables discretas que resultaron significativas o con tendencia a la significación en el análisis de supervivencia. En la **Figura 3.13**, la primera caída en la supervivencia se debe a la presencia de los fracasos **precozes** del acceso que se han estudiado, y la segunda caída (entre los 500 y 700 días de seguimiento corresponde a la retirada de 12 pacientes por las siguientes causas: a) presencia de evento tardío (4 estenosis), b) pérdida de seguimiento (1 caso), c) llegada al final del estudio (5 pacientes) y d) cierre del estudio (1 paciente).

Para terminar, decidimos estudiar si existían variables registradas durante el presente estudio que se relacionaran con la disfunción **precoz o tardía** del acceso vascular; para ello, sólo se utilizaron variables que no presentaran cambios significativos durante el seguimiento del paciente, lo que descartó la mayoría de variables bioquímicas y antropométricas. Los resultados de dicho análisis se encuentran reflejados en la **Tabla 3.30** y **Tabla 3.31**.

Tabla 3.30. Resultados de supervivencia en relación al fracaso de la FAV de las variables de estudio discretas

Variable	Log-rank	HR (IC 95%)	p
Sexo femenino	3,01	1,7 (0,89 – 3,25)	0,083
Presencia de ins. cardiaca (si)	6,15	2,37 (0,92 – 6,08)	0,013
Presencia de vasc. perifer. (si)	0,09	0,89 (0,42 – 1,88)	0,766
Presencia de DM (si)	0,69	1,30 (0,68 – 2,46)	0,407
Presencia de s. metabólico (si)	0,09	1,11 (0,54 – 2,28)	0,767
FAV radiocefálica	1,85	1,56 (0,84 – 2,91)	0,173
Presencia de calcificaciones en la arteria nutricia (si)	5,85	2,10 (1,05 – 4,18)	0,016

Tabla 3.31. Resultados de supervivencia en relación al fracaso de la FAV de las variables de estudio continuas

Variable	OR (IC 95%)	p
Edad (años)	1,02 (0,99 – 1,04)	0,211
I. Charlson	1,13 (0,99 – 1,29)	0,074
D. arterial (mm)	0,47 (0,30 – 0,75)	0,001
D. venoso (mm)	0,51 (0,32 – 0,81)	0,002
VPS (cm/s)	1,01 (0,99 – 1,04)	0,358
IR	7,20 (0,04 – 1.327,6)	0,460
Qa arteria nutricia (ml/min)	1,00 (1,00 – 1,00)	0,092
I. Kauppila	1,06 (1,00 – 1,11)	0,049
I. aumento medio (%)	1,02 (0,98 – 1,07)	0,295
P. aumento media (mm Hg)	1,02 (0,99 – 1,05)	0,294
P. pulso media (mm Hg)	1,01 (0,99 – 1,03)	0,222
VOP media (m/s)	0,97 (0,88 – 1,08)	0,619

Como puede observarse en la primera tabla, las únicas variables que resultaron significativas en relación a la supervivencia **precoz o tardía** de la FAV fueron la presencia de insuficiencia cardíaca ($p = 0,013$) y la presencia de calcificaciones a nivel de la arteria nutricia ($p = 0,016$), ambos importantes factores de riesgo de fracaso del acceso. Mostró tendencia a una menor supervivencia **precoz o tardía** del acceso vascular el sexo femenino ($p = 0,083$).

Aunque el tipo de FAV no resultó significativo en la supervivencia **precoz o tardía** de la FAV, la morfología de las curvas de supervivencia nos hizo pensar que fuera probable que en algún momento del seguimiento la diferencia resultase significativa, por lo que se decidió estudiar el comportamiento de ambos tipos de acceso para una supervivencia igual o menor a 500 días, observando únicamente una tendencia no significativa a peor supervivencia en el caso de las FAV radiocefálicas (log-rank 3,39 con HR 2,01 e IC 95% 1,01 – 4,01, $p = 0,066$).

En la **Tabla 3.31** podemos apreciar que las únicas variables que resultaron significativas para la supervivencia **precoz o tardía** de la FAV fueron los diámetros vasculares (arterial y venoso, $p = 0,001$ y $p = 0,002$ respectivamente) y el índice de Kauppila ($p = 0,049$), mostrando una tendencia no significativa a una peor supervivencia el índice de Charlson ($p = 0,074$) y el flujo de la arteria nutricia ($p = 0,092$).

Nuevamente se decidió utilizar un análisis de Cox por pasos en dirección *backward* en aquellas variables que resultaron significativas o mostraron tendencia a la significación. Dado que en el modelo se incluían datos del mapeo vascular, se decidió realizar dos submodelos: unos que contuviera las variables escogidas del mapeo vascular, y otro que contuviera el resto de variables. Los resultados fueron los siguientes:

- En el submodelo que contenía las variables recogidas del acceso vascular (y después de eliminar aquellos casos en los que la FAV no se correspondía con el acceso vascular creado) quedaron en el modelo el diámetro arterial (OR 0,44 con IC 95% 0,28 – 0,69, $p < 0,001$) y la presencia de calcificaciones en la futura arteria nutricia (OR 2,56 con IC 95% 1,28 – 5,11, $p = 0,008$).
- En el submodelo que incluía el resto de variables (y que incluía todos los casos, a diferencia del anterior), quedaron en el modelo la presencia de insuficiencia cardíaca (OR 2,14 con IC 95% 0,95 – 4,80, $p = 0,066$) y el índice de Kauppila (OR 1,05 con IC 95% 1,00 – 1,11, $p = 0,071$), no siendo ninguna de ellas significativa.

[DISCUSIÓN]

Tras haber realizado un análisis de los datos obtenidos del estudio en el capítulo anterior, en el presente capítulo analizaremos en detalle dichos resultados y su significado. Nuevamente se ha optado por dividir el presente capítulo en secciones, que se corresponden con el capítulo de resultados, para facilitar el análisis de los mismos y proceder a realizar conclusiones de cada apartado.

1. ANÁLISIS DE LA DISFUNCIÓN PRECOZ DEL ACCESO VASCULAR

Como se comentó en el capítulo anterior, se produjeron un total de 45,1% de disfunciones de FAV, con un 51,2% de ellos (23,1% de total de FAV) correspondiendo al periodo de interés del estudio. En la literatura, el fracaso de la FAV se cifra en un 20% – 50%, resultado obtenido en un metaanálisis realizado por Allon y col.(36), confirmando posteriores estudios resultados que se hallan contenidos en dicha horquilla aunque algún estudio reciente eleva la cifra hasta el 70%(32, 33), hallándose la cifra obtenida en nuestro estudio dentro de los márgenes publicados. En cuanto al fracaso precoz, hay un menor número de publicaciones que mencionen cifras, pero podemos situar los límites entre el 10% y el 22% a las 12 semanas de creación del acceso(355, 356). En esta ocasión, nuestras cifras se hallarían ligeramente por encima de lo publicado.

En cuanto a la supervivencia primaria, las cifras publicadas son muy dispares, desde un 66,8% de supervivencia de la FAV al año hasta un 50% de supervivencia en < 1 año. En un reciente metaanálisis, se obtuvo una supervivencia de un 60% al año(316, 357), aunque los autores remarcaron que dicha cifra debía tomarse con cautela, debido a la importante heterogeneidad presente entre los estudios analizados(358). En el caso de nuestro estudio, la supervivencia al año fue del 62% al año, por lo que nos hallaríamos en el margen alto de los límites anteriormente mencionados.

Aunque en algunos estudios se ha desglosado la causa de disfunción de la FAV en estenosis, trombosis o falta de maduración, o se ha estudiado específicamente uno de estos subgrupos cuando se ha analizado la supervivencia del acceso, en nuestro caso dichos eventos se ha agrupado en una sola categoría, ya que se consideró que el estudio no dispondría de potencia suficiente para obtener conclusiones válidas en caso de proceder a dicho desglose, además de que en la literatura hay escasas

referencias a la aparición de cada evento por separado, habiendo tendencia a reflejar la presencia de disfunción como una única cifra que agrupe las categorías anteriores. Fisiopatológicamente, este enfoque es correcto ya que las tres categorías están relacionadas: la presencia de una estenosis puede acabar desencadenando una trombosis o impedir la maduración correcta del acceso.

Un enfoque que sí se ha adoptado, aunque nuevamente hay poca literatura al respecto, es estudiar la presencia de disfunción según el tipo de acceso vascular, hallando en este estudio una clara diferencia en el fracaso precoz entre ambos tipos de FAV (radiocefálica vs codo) que fue estadísticamente significativa (32,7% vs 8,3%, $p = 0,007$, OR 5,35 con IC 95% 1,45 – 19,82). Los pocos artículos que se han hallado en la literatura que analizan el fracaso y la supervivencia según el tipo de FAV (en concreto la FAV radiocefálica), todos publicados recientemente, muestran unos resultados dispares, con supervivencias al año que varían de 64%(138, 359) a 28%(330), con un porcentaje de fracaso que va de un 20 – 22%(135, 163) a un 43,3% en una muestra de nuestro entorno (agrupando las trombosis precoces y lo que los autores calificaron de “falta de maduración”, mencionando posteriormente que en el 97,1% de estos casos existía una estenosis)(360), llegando hasta el 72,6% en algunos casos(361). En comparación, para el caso de la FAV radiocefálica, su porcentaje de fracaso fue del 32,7% y su supervivencia al año de un 62,4%. Dada la escasa literatura publicada al respecto, es difícil extraer conclusiones de nuestras cifras; sería preciso un mayor número de estudios similares para poder realizar una comparación adecuada, dada su posible heterogeneidad. Si comparamos nuestros resultados con los obtenidos por Muray Cases y col.(360), al ser la muestra la más similar a nuestro medio, presentamos una menor proporción de fracaso de FAV (32,7% vs 43,3%), aunque si analizamos con detalle los eventos presentamos una proporción superior de trombosis precoz (38,1% vs 16,5%), con un número de estenosis similar (31,9% vs 31,1%, tras eliminar los casos de trombosis precoz, como se realizó en el artículo mencionado), siendo nuestra supervivencia primaria al año superior (62,4% vs 48%). Es posible que las diferencias encontradas sean debidas a diferencias en los diámetros vasculares previos a la creación de la FAV, pero dado que los autores no aportan datos de los mismos en su estudio, sólo podemos especular al respecto, al ser las características poblacionales mencionadas en el artículo similares a la del presente trabajo. Otra posible explicación es que en nuestro caso exista una importante

tendencia al fracaso precoz, presentando escasos episodios de disfunción tras superar dicho periodo.

Parece adecuado, aunque el estudio no se diseñó para ello, comentar las diferencias estadísticamente significativas que se hallaron al comparar los diferentes periodos del estudio entre sí: un mayor número de estenosis en la fase precoz al compararla con la fase tardía hallándose el paciente en HD ($p = 0,016$), aunque hay una tendencia no significativa a observar el mismo comportamiento en aquellos pacientes que no se hallan en HD ($p = 0,064$). En cuanto a los episodios de trombosis, se aprecia una diferencia claramente significativa entre la fase precoz y aquellos pacientes que no se hallan en HD ($p = 0,041$), con una tendencia no significativa a presentar el mismo comportamiento en aquellos pacientes que se hallan en HD ($p = 0,069$). Estos resultados pueden atribuirse a la vigilancia periódica del acceso vascular tras su creación (tanto en revisión de la anatomía vascular como en mediciones de flujo mediante ecografía con los criterios mencionados en el apartado de Material y métodos), ya que al detectar precozmente una estenosis que cumplía criterios de riesgo y tratarla también precozmente se evitaba la aparición de la trombosis: si observamos las cifras vemos que el mayor número de trombosis se produce en la fase de disfunción precoz, cuando es en ocasiones difícil intervenir para salvar el acceso (sobre todo si su creación se ha realizado en < 1 mes), mientras que en las otras dos etapas predomina la estenosis, con una reducción importante de los casos de trombosis. Resultados similares ya fueron apuntados por McCarley y col. al medir el flujo del acceso vascular mediante termodilución (lo que de forma indirecta detectaba las estenosis presentes en el mismo), observando una reducción estadísticamente significativa en los injertos de PTFE, y únicamente una tendencia no significativa en las FAV(324). En un estudio prospectivo realizado posteriormente por Tessitore y col., se observó idéntico resultado, en esta ocasión en relación a las FAV(325). El metaanálisis realizado por Tonelli nuevamente mostró que la medición del flujo del acceso (por ecografía o termodilución), lo que de forma indirecta indica la presencia de estenosis, disminuía los episodios de trombosis del mismo(335). En su estudio randomizado y prospectivo, Scaffaro y col. utilizaron la medición del flujo del acceso mediante ecografía tras rescate del mismo por técnica endovascular, sin hallar en esta ocasión una disminución estadísticamente significativa en la tasa de trombosis(326). En el estudio más reciente sobre este aspecto (medición de flujo

periódica para evitar la trombosis del acceso, al detectar de forma precoz las estenosis del mismo), Aragoncillo y col. evidenciaron un menor número de trombosis del acceso al someterlo a una vigilancia periódica del flujo, usando criterios de diagnóstico compuesto ($Q_a < 500$ ml/min, $\Delta Q_a > 25\%$, $VPS > 400$ cm/s o ratio VPS pre/post-estenosis 2:1 o superior)(341), según lo aconsejado por Tessitore en su revisión sobre el tema(337). En cuanto a la trombosis precoz del acceso, Parmar y col. constataron un 45,5% de trombosis en un tiempo ≤ 7 días en su estudio de la creación de FAV radiocefálicas usando mapeo vascular prequirúrgico(136), una cifra algo superior a la hallada en el caso del presente trabajo. Se debe destacar que todos los estudios mencionados se han realizado **con el paciente en HD**, siendo éste el primer estudio que parece mostrar una diferencia en los episodios de disfunción precoz hallándose el paciente con su FAV construida, pero sin iniciar todavía HD, aunque debe destacarse nuevamente que el presente estudio no se diseñó para analizar este resultado en concreto, por lo que carece de randomización o grupo control. Se precisarían nuevos trabajos mejor diseñados para mantener de una forma más firme que la vigilancia del acceso vascular en la etapa de pre-HD presenta los mismos beneficios que los hallados en la etapa de HD, a pesar de hallarse expuestos a la nefrotoxicidad del contraste (que puede precipitar su entrada en HD) necesario para su reparación endovascular.

Para resumir, la presencia de disfunción en nuestra muestra de estudio es similar a la hallada en la literatura tanto en proporción de disfunción como en supervivencia primaria al año. Al analizar en concreto el resultado de las FAV radiocefálicas (las que más prevalencia presentaron en cuanto a disfunción) con la muestra más similar a la presentada en este trabajo hallada en la escasa literatura publicada al respecto hallamos mayor porcentaje de trombosis en nuestra muestra, con un porcentaje similar de estenosis, y una mayor supervivencia primaria al año, posiblemente debida a una mayor proporción de disfunciones precoces, o a diferencias en la anatomía vascular. Como efecto de la vigilancia del acceso vascular mediante ecografía, se produjo un descenso de los episodios de trombosis del acceso vascular tanto en pre-HD como en HD, aunque se precisaría de un mayor número de estudios mejor diseñados para sustentar esta última afirmación.

2. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS EN REFERENCIA A LA DISFUNCIÓN PRECOZ DEL ACCESO VASCULAR

En referencia a las características demográficas de nuestra muestra, podemos decir que son similares a las de la población catalana de enfermos renales⁵ en edad (68,11 años de media en nuestro caso vs 65,5 años de media de los pacientes incidentes en HD en Cataluña) y género (63,7% varones en la muestra vs 62,6% en Cataluña), hallando como únicas diferencias al comparar las comorbilidades de la muestra estudiada con la población prevalente en HD de Cataluña una menor incidencia de cardiopatía isquémica en la población de estudio (11% vs 21,2% en Cataluña, $p = 0,013$) y una mayor proporción de pacientes diabéticos (38,5% vs 15,9% en Cataluña, $p < 0,01$), con una tendencia no significativa a un menor número de pacientes afectados de vasculopatía periférica en la muestra (23,1% vs 31,2% en Cataluña, $p = 0,084$).

En lo referente a la etiología de la enfermedad renal, la distribución de las diferentes etiologías puede verse en la **Figura 4.1**. Como puede apreciarse la distribución es similar tanto en la muestra analizada como en la población catalana de pacientes incidentes en HD salvo el caso de la poliquistosis renal/hepatorenal, que es más prevalente en la muestra estudiada (13% vs 6,3%, $p = 0,014$).

Al estudiar la posible relación entre características demográficas de los pacientes reclutados y presencia de disfunción precoz de la FAV, no se hallaron diferencias en cuanto a edad, género, tiempo de evolución de la ERC, hábito tabáquico, consumo de tabaco (en el caso de paciente fumadores o exfumadores) y comorbilidades más frecuentes, salvo en el caso de la insuficiencia cardíaca, que fue más prevalente en el caso de pacientes con disfunción precoz (33,3% vs 10%, $p = 0,016$). No se observó relación entre las etiologías más frecuentes de ERC y la presencia de disfunción precoz. Al estudiar nuevamente los factores según el tipo de acceso, observamos que la presencia de insuficiencia cardíaca fue la única variable estadísticamente significativa en el grupo de FAV radiocefálicas ($p = 0,046$), con una tendencia no significativa a una mayor proporción de mujeres que

⁵ Todos los datos demográficos referentes a la población catalana que se mencionan desde este punto en adelante han sido extraídos del “Registre de Malalts Renals de Catalunya, Informe estadístic 2014”, publicado por la Generalitat de Catalunya (Departament de Salut).

presentaron fracaso precoz de su FAV radiocefálica ($p = 0,052$); en el grupo de FAV de codo únicamente se apreció una tendencia no significativa a una mayor presencia de nefropatía no filiada en el caso de fallo precoz, pero dado el pequeño tamaño de este grupo ($n = 3$ pacientes), no debe ser tomada en consideración.

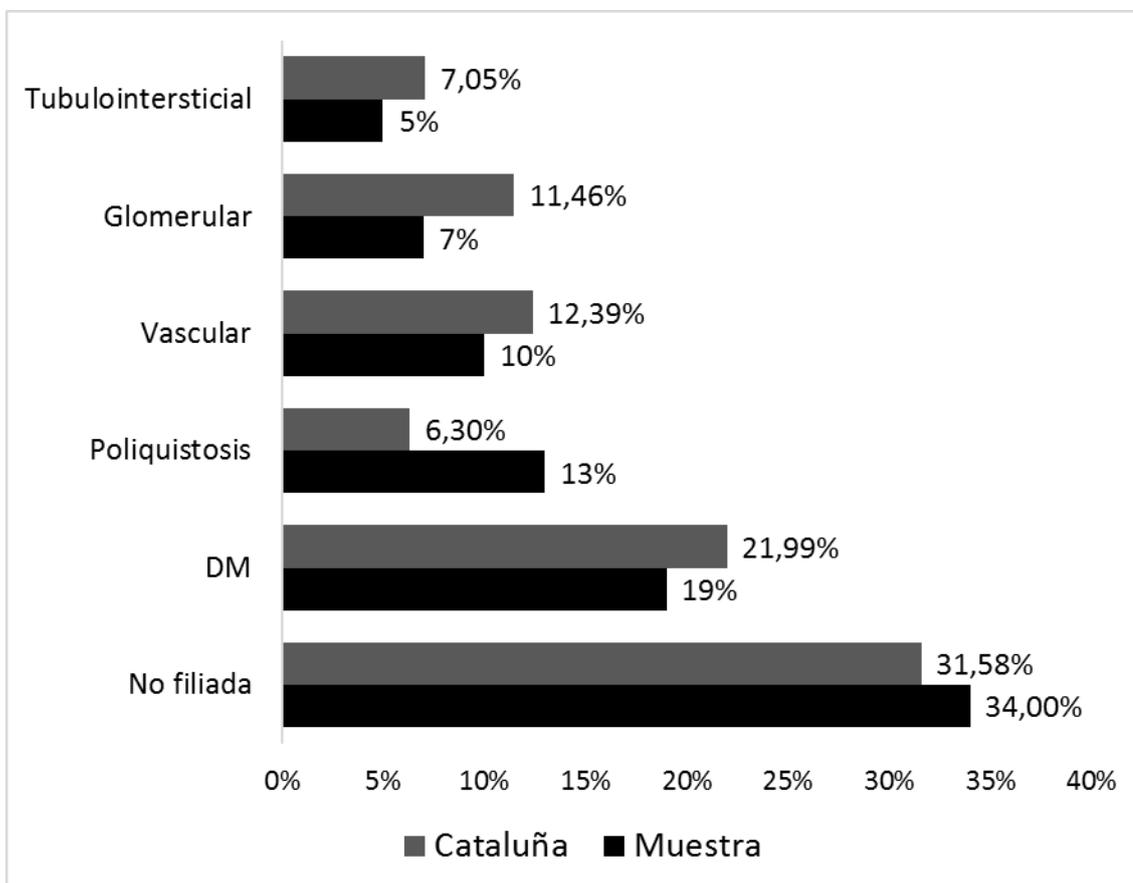


Figura 4.1. Comparación de la distribución de las diferentes etiologías de enfermedad renal crónica entre la muestra de estudio y la población catalana incidente en HD. Como se indica en el texto, no hubo diferencias significativas en la distribución de las diferentes etiologías, salvo en el caso de la poliquistosis, que tuvo mayor prevalencia en la muestra ($p = 0,014$).

Se decidió realizar una categorización de la edad (edad < 65 años, edad $65 - < 80$ años, edad ≥ 80 años) al existir varios trabajos que estudiaron la relación entre un grupo de edades y el fracaso de la FAV (110, 114, 119, 121, 122) para estudiar si existía una tendencia lineal significativa entre los estratos, sin hallar diferencias entre las diferentes categorías y la presencia o no de fracaso precoz ($p = 0,840$). Se debe matizar este resultado indicando el bajo número de pacientes presente en las diferentes categorías en el apartado de disfunción vascular (7, 11 y 3 pacientes

siguiendo el orden de las categorías), por lo que es probable que el resultado obtenido no tenga un poder estadístico adecuado para poder extraer conclusiones.

A continuación, desglosaremos los resultados de nuestro estudio en el apartado de variables demográficas en comparación con otros estudios usando el mismo esquema del apartado Introducción:

- La **edad** no resultó una variable significativa para el fracaso precoz de la FAV, por lo que nuestro estudio llega a la misma conclusión que otros estudios similares en la literatura y cuyo diseño es igualmente similar al nuestro (pacientes incidentes sin haber iniciado HD, estudio del primer acceso vascular, comparación entre FAV radiocefálicas y de codo)(109, 111, 116). Weale y col., en su estudio retrospectivo de fracaso de FAV radiocefálica/humerocefálica dividiendo la edad en categorías (< 65 años, 65 – 79 años y \geq 80 años) no observaron diferencias en edad al estudiar el fracaso del acceso en ambos grupos de FAV(110). Aunque otros estudios no han alcanzado la misma conclusión(117-119, 122, 123), algunos de estos trabajos son bastante antiguos(117-119), algunos de ellos incluyeron pacientes prevalentes en HD(117, 119, 123), y en un caso se usó doble antiagregación de forma sistemática en los pacientes intervenidos(122), lo que limita su comparación con nuestros resultados.
- En cuanto a los resultados al estudiar el **género**, fueron nuevamente negativos (sin diferencias en cuanto al fracaso precoz de la FAV), y se mantuvieron tras dividir la población por tipo de acceso (radiocefálica/codo), aunque hubo una tendencia no significativa a una mayor proporción de fracaso precoz en el caso de FAV radiocefálicas en mujeres. Resulta difícil comparar nuestros resultados con los mencionados en la literatura en la parte de Introducción, debido nuevamente a la antigüedad de algunos de ellos(109, 110, 117, 128, 129), y a la inclusión de paciente prevalentes en HD(110, 117). Un estudio reciente halló que el género femenino era factor de riesgo de fracaso de FAV, pero su diseño fue retrospectivo, y no especifica claramente si incluía pacientes en HD mediante catéter central(116). Los estudios citados más similares al nuestro fueron el realizado por Miller y col., que hallaron un peor resultado tanto en FAV radiocefálicas como de codo en mujeres, aunque no se especifica con

claridad si los pacientes ya se hallaban o no en HD(128), y el realizado por Wang y col., donde se halló que el género femenino era un factor de riesgo para el fracaso de las FAV radiocefálicas en el análisis multivariable(109). Dado que se halló la mencionada tendencia a un peor resultado en mujeres en el caso de FAV radiocefálicas en nuestro estudio, aunque no fue significativa, es posible que obtuviésemos un resultado diferente en caso de aumentar la población.

- En cuanto al posible efecto de la **DM** en el fracaso del acceso, no se halló relación entre su presencia en los pacientes y el fracaso del acceso, incluso tras dividir a la población según el tipo de acceso. Este hallazgo concuerda con el obtenido por tres estudios recientes (dos retrospectivos y uno transversal)(116, 122, 130), y con otros publicados en la literatura, pero de mayor antigüedad(132). Aunque, como se mencionó en la Introducción, los resultados de varios estudios son conflictivos respecto a la DM, entre las posibles causas de esta discrepancia se halla la posibilidad de que el efecto de la DM sobre la FAV se ejerza a través de un mecanismo fisiopatológico complejo, sobre el que intervienen otras variables, y que sería el responsable último de influir sobre el fracaso o no de la FAV. Esta posibilidad se comentará con más detalle en un apartado posterior.
- Como se ha mencionado anteriormente, la presencia de **insuficiencia cardíaca** se asoció a un mayor porcentaje de fracasos precoces en la FAV y a una menor supervivencia de la misma. La insuficiencia cardíaca por separado se ha incluido como variable en pocos estudios, principalmente debido a que puede agruparse con otras patologías bajo la categoría de patología cardiovascular, y entre los que la incluyen los resultados son dispares: en el estudio realizado por Lok y col. la insuficiencia cardíaca no fue una variable asociada con el fallo de maduración de la FAV tanto en el modelo univariado (aunque si mostró una tendencia no significativa a mayor proporción de pacientes con fracaso de maduración que presentaron insuficiencia cardíaca, $p = 0,11$) como en el multivariado(119). Un estudio posterior realizado por Peterson y col. obtuvo un resultado similar(164). Un trabajo más reciente que analizó la misma asociación tampoco halló relación entre la insuficiencia cardíaca y el fracaso de al FAV, aunque incluía pacientes en HD y portadores de CVC (posibles factores de confusión para

el fracaso de la FAV)(137). Sin embargo, otros estudios relativamente recientes coinciden con la asociación entre ambas variables hallada en nuestro estudio (33, 36), aunque uno de ellos no especificaba claramente si los pacientes se hallaban o no en HD(123) y el otro se centraba en la población anciana (edad > 70 años)(130).

Como resumen del presente apartado, en nuestro estudio las variables demográficas clásicas no mostraron una asociación importante con el fracaso precoz de la FAV, remarcando una tendencia no significativa a mayor proporción de fracaso precoz (44,4% vs 18,9%, $p = 0,059$) y peor supervivencia (HR 1,7, $p = 0,083$) en el caso de sexo femenino, quedando como única variable asociada con el fracaso precoz la existencia de insuficiencia cardíaca. Estos resultados son concordantes con algunos estudios publicados en la literatura, pero no con otros. Estas discrepancias tienen probablemente un origen multifactorial: diferente diseño de los estudios, muestras obtenidas de poblaciones diferentes, inclusión o no de pacientes prevalentes en HD, etc., lo que dificulta la comparación de nuestros resultados con otros estudios para verificar los resultados y poder genera una conclusión respecto a las variables estudiadas.

3. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE ANEMIA Y SU TRATAMIENTO EN REFERENCIA A LA DISFUNCIÓN PRECOZ DEL ACCESO VASCULAR

Al comparar los resultados de los valores de Hb de nuestra muestra con la población de nuestro entorno, no se apreciaron importantes diferencias (Hb 11,08 g/dl vs 11,21 g/dl en Cataluña)(9), aunque la información de la población catalana proviene de pacientes en HD. Cabe destacar que, en nuestra muestra, algo menos de la mitad de los pacientes no precisaron de EPO para mantener niveles de Hb correctos en relación a la población de referencia (45,1% en la muestra vs 83,3% en la población) siendo sólo una pequeña parte de los pacientes los afectados de poliquistosis renal/hepatorenal (que suelen presentar mayor tendencia a valores de Hb algo más elevados).

En cuanto a la relación de las variables recogidas relacionadas con la anemia y el fracaso precoz de la FAV se halló como única diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con y sin disfunción precoz del acceso la presencia

de mayores valores de ferritina en este último caso (medianas 135 ng/ml vs 192 ng/ml, $p = 0,04$), que desapareció al dividir nuevamente a la población según el tipo de acceso creado: en la FAV radiocefálicas se observó una tendencia no significativa a mayores niveles de ferritina en aquellos pacientes sin disfunción precoz del acceso (media 201,8 ng/ml vs 137,7 ng/ml, $p = 0,075$), sin existir diferencias significativas en el grupo de FAV de codo (medianas 80 ng/ml en el grupo de disfunción precoz vs 169 ng/ml en el grupo de no disfunción, $p = 0,587$), aunque cabe destacar que en este caso el grupo que presentó disfunción precoz fue muy pequeño (3 casos) por lo que es posible que aumentando el tamaño de esta última población se pudieran detectar diferencias estadísticamente significativas. Aunque una posible asociación entre niveles de ferritina y disfunción precoz de la FAV podría deberse a factores inflamatorios (que provocarían un bloqueo en el uso de hierro en la eritropoyesis, con un aumento de los niveles de ferritina), el hecho de que los niveles superiores de ferritina aparezcan en el grupo que **no** presentó disfunción precoz del acceso posiblemente indique que la asociación descrita al inicio de este párrafo no sea cierta.

No hay mucha literatura que estudie el efecto de los niveles de Hb sobre el acceso vascular. En el estudio multicéntrico de Garrancho y col., realizado con pacientes incidentes en HD (donde se incluyeron prótesis de PTFE) se halló que niveles de Hb < 10 g/dl se asociaron a peor supervivencia del acceso vascular(251), presentando un estudio posterior un resultado similar (nuevamente incluyendo PTFE, y además CVC)(252), sin hallar estudios posteriores que estudiaran la relación de interés. En el caso de nuestra muestra, la proporción de pacientes que presentó dichos valores fue discreta (19,8%), y los valores de Hb no se relacionaron con la presencia de disfunción precoz del acceso vascular. Es posible que, por el escaso porcentaje de pacientes con valores bajos de Hb, no se hallaran diferencias entre ambos grupos.

En relación a la relación del uso o no de EPO con la disfunción precoz de la FAV, el resultado fue que no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (52,4% vs 55,7%, $p = 0,788$), obteniendo el mismo resultado al subdividir la muestra por el tipo de acceso (FAV radiocefálicas: 55,6% vs 48,6% con $p = 0,631$, FAV de codo: 33,3% vs 63,6% con $p = 0,547$), aunque cabe destacar nuevamente el pequeño tamaño del grupo de FAV de codo con disfunción, por lo

que es este último grupo las conclusiones alcanzadas son de difícil interpretación. Este resultado concuerda con los estudios publicados en la literatura al respecto(245-249), aunque son estudios realizados hace más de 10 años. En cuanto a la dosificación, tras estandarizar las dosis y posologías administradas a una referencia arbitraria de Mircera[®] de administración quincenal según el factor de conversión indicado en el apartado de Material y métodos, no se hallaron diferencias entre las dosis en aquellos pacientes afectados y no afectados de fracaso precoz (37,5 µg/15 días vs 31,25 µg/15 días, p = 0,753), incluso al dividir la población según el tipo de acceso. Como se puede observar, la dosis recibida de EPO en ambos grupos es baja, lo que podría justificar la ausencia de efectos secundarios adversos sobre el acceso vascular, en concordancia con los resultados de los estudios realizados por Ikegawa(249) y Lee(250), aunque el primero no se realizó con C.E.R.A y el segundo no menciona las dosis empleadas, indicando sólo que las dosis de EPO no fueron diferentes en los grupos con y sin evento en su acceso vascular. Estos resultados se hallan también de acuerdo con la hipótesis publicada por Vaziri que relaciona los efectos deletéreos del tratamiento de la anemia a la presencia de dosis altas de EPO(256, 257).

Como resumen del presente apartado, en el presente trabajo se halló como única relación con la disfunción precoz del acceso los mayores niveles de ferritina en el grupo que no presentó disfunción, sin existir diferencias estadísticamente significativas en el resto de variables estudiadas (incluido en los niveles de Hb). Al subdividir a los pacientes por tipo de acceso, esta diferencia significativa desapareció. No hubo asociación entre el uso o no de EPO y la presencia de fracaso, y tampoco entre las dosis de EPO recibidas entre ambos grupos, aunque debemos recordar que esta conversión no fue real sino únicamente teórica en varios casos, y se ha utilizado para poder realizar la comparación.

4. ANÁLISIS DE LA FARMACOTERAPÉUTICA EN REFERENCIA A LA DISFUNCIÓN PRECOZ DEL ACCESO VASCULAR

En referencia al tratamiento farmacológico, en la mayoría de los pacientes del estudio (96,7%) se detectó hipertensión arterial, siendo los tres fármacos más usados en el tratamiento de la misma (por orden de frecuencia): diuréticos,

calcioantagonistas dihidropiridínicos y IECA/ARA-2, con una media de consumo de 2,84 fármacos. Al estudiar la posible relación entre los diferentes grupos de antihipertensivos y el fracaso precoz del acceso, únicamente los betabloqueantes mostraron una relación estadísticamente significativa (mayor porcentaje de pacientes con fracaso precoz se hallaban en tratamiento betabloqueante: 52,4% vs 25,7%, $p = 0,021$). Sin embargo, este resultado probablemente sea debido a que la prescripción de dicho fármaco se relaciona más con la presencia de cardiopatía (cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca), que a su vez guardaría relación con el fracaso del acceso, que por la propia acción del fármaco.

Si estudiamos los fármacos análogos de la vitamina D en relación al fracaso precoz del acceso vascular, no hallamos una relación estadísticamente significativa con ninguno de los fármacos que utilizaron los pacientes (calcitriol 0,25/0,5 μg , paricalcitol 1 μg o calcifediol 266 μg) debiendo remarcar que un tercio aproximado de los pacientes reclutados (33,7%) no precisó la administración de análogos de la vitamina D, siendo algo superior al publicado recientemente en la literatura (21,1%) en un estudio que analizó el tratamiento con análogos de vitamina D y el fracaso de la FAV(207). En nuestro estudio, el consumo de calcifediol 266 μg fue escaso (6,8% de los pacientes) y su posología fue quincenal o mensual (tal y como se recomienda), por lo que no podemos comparar nuestros resultados con otros estudios que han analizado el papel del calcifediol en el fracaso de la FAV, pero con dosis mucho mayores, aunque no reportaron efectos secundarios de mención a pesar de la importante dosis que recibieron sus pacientes(218, 220, 221). En relación al resto de fármacos, sólo hay publicado el estudio de Rosenberg y col., retrospectivo y analizando tanto disfunción precoz como tardía del acceso, en el que sí se halló relación entre la toma de cualquier fármaco análogo de vitamina D y la disfunción del acceso, siendo un factor protector frente al fracaso del mismo (HR 0,6 con IC 95% 0,02 – 0,35) aunque sólo hubo una tendencia no significativa con esta variable ($p = 0,06$)(207), sin hallar nuestro estudio esta asociación para la misma variable (47,6% vs 36,2%, $p = 0,349$).

En cuanto al efecto de las estatinas sobre la supervivencia del acceso vascular, aunque estudios experimentales en modelos murinos afectos de DM demostraron un aumento en el número de células endoteliales y en el flujo de FAV creadas entre la aorta y la vena cava(362), y un estudio inicial en humanos mostró resultados

beneficiosos sobre la supervivencia de la FAV en el grupo de pacientes tratados con estatinas(363), otros estudios no demostraron beneficio en el uso de estatinas sobre la presencia o ausencia de disfunción en la FAV, aunque fueron retrospectivos(364, 365). En un reciente análisis *post hoc* de los estudios SHARP y AURORA, aunque en el estudio SHARP pareció que la toma de estatinas y ezetimiba era beneficiosa para la supervivencia del acceso vascular (riesgo relativo 0,87 con IC 95% 0,75 – 1,00, $p = 0,05$), estos resultados no fueron confirmados por el análisis del estudio AURORA (riesgo relativo 1,06 con IC 95% 0,91 – 1,23, $p = 0,44$) o al combinar ambos estudios (riesgo relativo 0,95 con IC 95% 0,85 – 1,05, $p = 0,29$), ambos con un importante número de pacientes. Estos últimos resultados concuerdan con los obtenidos en el presente trabajo, donde la toma de estatinas no se asoció a una disminución del fracaso precoz de la FAV (toma de estatinas del 61,9% en el grupo de pacientes con disfunción precoz el acceso vs 64,3% en el grupo de pacientes no afectados de disfunción, $p = 0,842$), con la diferencia de que nuestro trabajo, aunque con un menor número de pacientes, fue prospectivo.

Al examinar el efecto del tratamiento antiagregante sobre la supervivencia de la FAV, los resultados en la literatura son dispares. Aunque se ha realizado estudios randomizados y a doble ciego sobre el tema, sus resultados son difíciles de comparar: en el estudio realizado por Kaufman y col. el uso de doble antiagregación con ácido acetilsalicílico y clopidogrel no tuvo efectos significativos sobre la supervivencia de los injertos de PTFE(366), y en un trabajo más reciente sobre el mismo tipo de acceso usando doble antiagregación (en esta ocasión dipiridamol + ácido acetilsalicílico) sí mostró una mejoría en la supervivencia de este tipo de accesos(367); en lo referente a FAV, en el trabajo realizado por Dember y col. se apreció que el clopidogrel tuvo un efecto protector frente a la trombosis precoz de la FAV(368). Sin embargo, un estudio posterior realizado por Chan y col. demostró que el uso de anticoagulantes, ácido acetilsalicílico o clopidogrel se asociaba a un aumento de la mortalidad del paciente en hemodiálisis(369). En el caso del presente trabajo, ninguno de los antiagregantes registrados ni la doble antiagregación se asoció a una mejor supervivencia de la FAV, aunque el número de pacientes que se hallaba en tratamiento con cada uno de los diferentes antiagregantes fue pequeño, por lo que en consecuencia este resultado debe ser interpretado con precaución.

En este trabajo de investigación, no se apreció que aquellos pacientes sometidos a tratamiento con acenocumarol presentaran una supervivencia significativamente superior de su acceso vascular que aquellos que no se hallaban con dicho tratamiento. Hay algunos trabajos en la literatura que llegan al mismo resultado, como el de Crowther y col., aunque en su caso el tipo de acceso fue injertos de PTFE y los pacientes no se hallaban completamente anticoagulados (INR objetivo 1,4 – 1,9)(370). Un estudio reciente de Murley y col., en que se analizó el papel de la anticoagulación sobre la trombosis precoz o tardía de la FAV tampoco mostró diferencias significativas entre pacientes anticoagulados y no anticoagulados(371).

En resumen, ninguno de los fármacos analizados en este estudio se asoció a la aparición o no de fracaso precoz de la FAV, salvo los betabloqueantes, que probablemente actuarían como variable de confusión, al estar hallarse relacionados con cardiopatía (cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca). La revisión bibliográfica de cada grupo farmacológico muestra resultados dispares entre los diferentes estudios con cada grupo, aunque parece haber más trabajos, y más recientes, que mostraron evidencia negativa de los diversos grupos farmacológicos sobre la supervivencia de la FAV.

5. ANÁLISIS DE LA ANATOMÍA VASCULAR EN RELACIÓN A LA DISFUNCIÓN PRECOZ DEL ACCESO VASCULAR

Tal y como se justificó en la parte de Resultados, debido al diferente calibre vascular (estadísticamente significativos tanto a nivel de la arteria como de la vena candidatas a la creación de FAV, con $p < 0,01$ en ambos casos), se creyó necesario separar ambos tipos de acceso (radiocefálica/de codo). Debido al muy escaso número de FAV de codo (humerocefálica/humerobasílica) que fracasaron, no pudo realizarse un análisis de los factores que podrían influir en dicho fracaso. Sin embargo, en las FAV radiocefálicas, un factor determinante de su éxito o fracaso precoz fue el diámetro arterial antes de la creación de la FAV, mostrando más riesgo de fracaso aquellas arterias con menor calibre (2,69 mm vs 3,11 mm de mediana, $p < 0,01$), existiendo una tendencia no significativa a un mayor IR en la arteria radial de aquellas FAV que fracasaron precozmente (0,95 vs 0,89 con $p = 0,088$). A la hora de interpretar estos resultados, debe tenerse en cuenta que existe

un **sesgo de selección**: únicamente de valoró la posibilidad de crear una FAV en aquellos casos en los que el diámetro arteria fuera ≥ 2 mm y el diámetro venoso fuera $\geq 2,5$ mm.

Este resultado se halla reflejado ampliamente en la literatura, recomendando trabajos de hace casi 20 años diámetros arteriales mayores de 1,5 mm(134) o 1,6 mm(135), con confirmación en dos metaanálisis relativamente recientes, en los que se recomienda un diámetro arterial mayor o igual de 1,5 – 2 mm(141, 142). Incluso si nos limitamos al grupo de FAV radiocefálicas, hay varios trabajos en la literatura que vuelven a recomendar diámetros arteriales pre-FAV de 1,5 – 2 mm para disminuir la posibilidad de disfunción precoz de la FAV(134, 141, 167). Aunque hay algún trabajo que no ha obtenido estos resultados(144), puede deberse a la composición particular de la muestra o, como señalan algunos autores, a la presencia de factores adicionales aparte del diámetro que pueden influir en la maduración de la FAV.

En lo referente al diámetro venoso, los trabajos publicados en la literatura recomiendan diámetros > 2 mm(139-142), mostrando algunos de ellos que el diámetro venoso se asocia con la disfunción del acceso(158, 167) aunque otros no han hallado esa relación(144, 151), posiblemente debido a que los calibres venosos estudiados excedían el diámetro límite por debajo del cual aumenta el riesgo de fracaso del acceso debido al diámetro venoso, entre otros factores. En nuestro caso, el calibre venoso no fue una variable significativa en el fracaso precoz de la FAV radiocefálica (2,98 mm vs 3,18 mm, $p = 0,143$), posiblemente por tamaño insuficiente de la muestra o por la presencia de otros factores más importantes (recordemos que sólo fueron candidatas a FAV aquellas venas con diámetro $\geq 2,5$ mm).

Al ser el diámetro arterial una variable estadísticamente muy significativa para la disfunción precoz de la FAV radiocefálica, se decidió estudiar qué variables podían influir en el mencionado diámetro, ya que de forma indirecta estarían influyendo sobre la presencia o ausencia de disfunción precoz. Al categorizar el diámetro

arterial según sus cuartiles, se observó la presencia de factores de riesgo de un menor diámetro arterial, así como factores protectores frente al mismo⁶:

- Factores de riesgo
 - Género femenino (OR 4 con IC 95% 1,3 – 12,5, $p = 0,016$).
 - Diabetes mellitus (OR 6,67 con IC 95% 1,24 – 35,71, $p = 0,027$ para diámetros de 3,03 a 3,48 mm, al comparar con la referencia de diámetro $\geq 3,48$ mm).
 - Niveles de fosfato sérico (OR 1,45 con IC 95% 0,93 – 2,27, $p = 0,097$).
- Factores protectores
 - Edad (OR 0,96 con IC 95% 0,92 – 1,00, $p = 0,08$)
 - Niveles de calcio (OR 0,37 con IC 95% 0,18 – 0,78, $p = 0,009$)
 - Niveles de magnesio (OR 0,26 con IC 95% 0,06 – 1,18, $p = 0,080$).

Antes de proceder a la discusión de los resultados, indicar que, aunque el género femenino efectivamente es factor de riesgo para un calibre vascular arterial disminuido, no parece que contribuya al fracaso de la FAV radiocefálica, tal como se muestra en la **Figura 3.10** del apartado Resultados, donde puede apreciarse que las FAV que presentan fallo precoz presentan un diámetro arterial similar entre hombres y mujeres sin haber diferencias significativas ($p = 0,604$), por lo que es posible que el género femenino se asocie a otros factores que pudieran ser responsables de intervenir en el fracaso de la FAV (aunque recordemos que la literatura da resultados conflictivos al respecto). También indicar que, como se mencionó al analizar los resultados demográficos, la DM se halla relacionada con el diámetro arterial (al menos con la categoría inmediatamente inferior a la de referencia, en el caso del presente trabajo), probablemente a través de aumento del estrés oxidativo y de alteración de la producción de óxido nítrico(372-374) entre otros mecanismos, lo que podría explicar los resultados discordantes de esta variable en algunos estudios: en caso de que el diámetro arterial sobrepase un límite teórico (no hay bibliografía que señale un calibre óptimo para la creación de una FAV, únicamente hay recomendaciones), la DM podrá dificultar la vasodilatación

⁶ **NOTA IMPORTANTE:** para que los factores de riesgo estudiados hagan referencia a la categoría de diámetros **más baja** (al contrario de los que se expresa en la Tabla 3.10 del apartado Resultados) y de esta forma sea más natural la comparación, se han invertido los valores obtenidos (tanto OR como IC 95%) mediante regresión ordinal.

necesaria para que la FAV madure pero aun así el calibre será lo suficientemente elevado para evitar que la FAV fracase (al menos debido a un diámetro inadecuado); en cambio, si el diámetro arterial se halla muy cerca del mencionado límite la presencia de DM (entre otros factores), al impedir la vasodilatación necesaria para generar un flujo suficiente que permitiera la maduración, aumentaría la posibilidad de fracaso del acceso. Es posible que, debido al relativamente pequeño tamaño de la muestra de FAV radiocefálicas, el resto de categorías no resultase significativo, y por ello no se puede corroborar la hipótesis anteriormente mencionada del efecto de la DM sobre el diámetro.

Entre los factores de riesgo y protectores encontramos variables relacionadas con la calcificación vascular, como son los niveles de calcio, fosfato y magnesio. Valores elevados de fosfato favorecerían la calcificación vascular, lo que podría disminuir la capacidad de vasodilatación, y con ello el calibre vascular. Por el contrario, el magnesio actuaría como agente anticalcificante, preservando la capacidad de vasodilatación. Ambos resultados fueron no significativos probablemente por un tamaño insuficiente de la muestra (a tener en cuenta que sólo se incluyeron FAV radiocefálicas para el análisis). Retomaremos el tema de la calcificación vascular en un apartado posterior, comentándolo con más detalle. En cuanto a la relación que ha aparecido entre el calcio y el diámetro vascular, consideramos que se trata de una falsa asociación, ya que el calcio interviene en el mecanismo vasoconstrictor arterial, por lo que no parece posible que a la vez se asocie a mayor diámetro arterial.

Como resumen de este apartado, el análisis realizado sobre la anatomía vascular previa a la confección de la FAV sólo pudo realizarse sobre FAV radiocefálicas, al sólo haber un caso de disfunción de FAV de codo (tras retirar del análisis aquellos resultados de la anatomía que no se correspondieron con la FAV que finalmente fue creada). Para este caso concreto, únicamente resultó estadísticamente significativa para la disfunción precoz de la FAV el diámetro arterial, hallazgo ya remarcado anteriormente en la literatura y que es un factor importante en la maduración de la FAV (a mayor calibre arterial, mayor flujo sanguíneo será derivado hacia la vena existiendo más posibilidades de que se activen los mecanismos adaptativos necesarios para la maduración). Al estudiar qué variables podrían influir sobre el calibre arterial (y, de forma indirecta, sobre la aparición o no de disfunción precoz),

resultaron significativas el género femenino (factor de riesgo) y la DM (aunque no fue un factor de riesgo para todas las categorías de diámetro arterial), mostrando tendencia no significativa a influir en el diámetro los niveles de fosfato (factor de riesgo) y de magnesio (factor protector), aunque esta última asociación probablemente sea errónea debido al efecto anticalcificante demostrado del magnesio.

6. ANÁLISIS DE FACTORES INFLAMATORIOS Y DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN RELACIÓN A LA DISFUNCIÓN PRECOZ DEL ACCESO VASCULAR

En el presente apartado comprobaremos si existe relación entre la presencia de inflamación (cuantificada mediante los niveles de IL-6 y PCRus) y disfunción endotelial (evaluada mediante los niveles de ICAM-1, VCAM-1 y factor von Willebrand) con la disfunción precoz del acceso. Debemos remarcar nuevamente que no todas las muestras de los pacientes pudieron ser procesadas, por lo que el estudio puede presentar falta de potencia para detectar diferencias significativas. Además, en el caso de la IL-6, en las muestras procesadas se apreció que en un 34,1% de los casos los niveles se hallaban por debajo del umbral de detección de la técnica empleada.

Antes de proceder a indicar los hallazgos encontrados, debemos remarcar que, dado que no existen trabajos en la literatura que empleen la misma técnica de determinación que el presente trabajo, por lo que no se proporcionarán niveles de las moléculas revisadas procedentes de otros trabajos, debido a que desconocemos si ambas técnicas de laboratorio son equiparables. De forma general, se puede afirmar que los niveles de IL-6(375-379), VCAM-1/ICAM-1(376, 378, 380-382), PCRus (379, 380, 383, 384) y factor von Willebrand (381, 385-387) se encuentran aumentados en los pacientes con ERC, según diversos trabajos publicados en la literatura.

En el trabajo de investigación actual, curiosamente hubo una disociación entre los niveles de moléculas inflamatorias: los valores de IL-6 de la muestra fueron relativamente bajos (mediana 1,71 pg/ml), con cifras de PCRus muy elevadas (mediana 15.928 ng/ml).

En referencia a los valores obtenidos para las moléculas de adhesión, en ambos casos los valores obtenidos en la muestra son relativamente elevados (mediana VCAM-1 5.384,31 ng/ml, mediana ICAM-1 543 ng/ml). Dado que no se realizaron exploraciones complementarias para determinar la función endotelial, de nuevo no es posible saber si estos valores elevados son debidos a la muestra utilizada, al método de medición molecular o a la presencia de una disfunción endotelial importante. A destacar también los valores extremadamente elevados del factor von Willebrand obtenidos en la muestra (mediana 31.828 ng/ml).

Al observar los valores obtenidos en las diferentes moléculas, y teniendo en cuenta las limitaciones repetidamente mencionadas, el autor aventura que en la muestra existía una importante disfunción endotelial, al hallarse las cifras de prácticamente todas las moléculas de este apartado (salvo la IL-6) elevadas, lo que implicaría una importante disfunción endotelial con inflamación acompañante. Sin embargo, no es posible indicar hasta qué punto era importante dicha disfunción, al carecer de pruebas funcionales que cuantifiquen la función del endotelio, o trabajos similares con la misma metodología de determinación como marco de referencia.

El análisis estadístico no señaló a ninguna de las moléculas estudiadas como relacionada con la disfunción precoz de la FAV, aunque la potencia del análisis se vio limitada por el escaso número de pacientes con disfunción precoz y por una disminución en el número de muestras procesadas (59 en total). También se comprobó la ausencia de tendencia lineal significativa en los diferentes niveles de las moléculas de este apartado. Al repetir el análisis seleccionando únicamente las FAV radiocefálicas (la de más alto riesgo de fracaso precoz) los resultados volvieron a ser nuevamente no significativos; debe tenerse en cuenta que en este último apartado el número de pacientes en cada categoría probablemente fue insuficiente para detectar diferencias significativas debido a realizar un análisis en un subgrupo de pacientes y nuevamente al hecho de existir pocas muestras procesadas en este grupo.

Existen pocos estudios en la literatura que analicen el papel de las moléculas inflamatorias sobre el fracaso de la FAV, y aún menos los que adopten el enfoque de analizar dichas moléculas en su forma circulante. En el estudio realizado por De Marchi y col. sobre FAV radiocefálicas, de carácter prospectivo, pero con escaso número de pacientes (n = 30), todos ellos en HD y utilizando membranas de

celulosa en los dializadores, la IL-6 mostró una relación estadísticamente significativa con la presencia de estenosis tanto en el modelo univariado como en el multivariado, sin embargo el estudio tiene 20 años de antigüedad(292). El trabajo realizado posteriormente por Liu y col. en el mismo tipo de paciente mostró nuevamente un valor elevado de IL-6 en el caso de pacientes con disfunción de su FAV, sin embargo los valores obtenidos de IL-6 fueron mucho más elevados que en el grupo anterior y en el resto de la literatura revisada(295).

Existen dos estudios que analizaron la expresión de moléculas inflamatorias en las zonas con estenosis/trombosis, con resultado contradictorio: en el trabajo realizado por Chang y col. se evidenció una mayor expresión de IL-6 en las zonas afectas de HNI, mientras que el trabajo posterior de Wasse y col. no se halló la mencionada relación, aunque su número de pacientes fue mucho menor que el del estudio anterior (n = 10)(293, 294).

En referencia al papel de la VCAM-1 y la ICAM-1 sobre la disfunción de la FAV, ambas moléculas se asociaron a la presencia de estenosis de la FAV radiocefálica en el modelo univariado, pero no en el multivariado, en el trabajo anteriormente mencionado de De Marchi(292), y también se halló una mayor expresión de dichas moléculas en las zonas de estenosis en el trabajo de Chang y col.(293), pero no se han hallado otras referencias en la literatura, por lo que es difícil poder extraer conclusiones. En cuanto a la PCRus, dos trabajos analizaron su relación con la presencia de disfunción, hallando en ambos casos asociación entre los valores más elevados de PCRus de su muestra y la presencia de disfunción(277, 295).

Como resumen del presente apartado, podemos concluir que las cifras obtenidas en las moléculas correspondientes presentan valores elevados, con la excepción de la IL-6 (presenta valores inferiores a los publicados), los que podría sugerir un importante disfunción endotelial en los pacientes analizados; sin embargo, dada la ausencia de estudios con resultados similares que pudieran formar un marco de referencia u otras pruebas para determinar la función endotelial, esta afirmación sólo es una especulación. Ninguna de las moléculas analizadas mostró relación estadísticamente significativa con la disfunción precoz del acceso, y los resultados de la revisión bibliográfica al respecto dan como resultado pocos estudios realizados, algunos de ellos con análisis de expresión de las moléculas a nivel histológico, por lo que es difícil interpretar los resultados: parece que concuerdan

en relacionar los niveles elevados de IL-6 y PCRus con la disfunción de la FAV, siendo los resultados obtenidos para VCAM-1 e ICAM-1 más inciertos. En el presente trabajo no se hallaron las asociaciones encontradas en los anteriores estudios, probablemente debido a una causa multifactorial: muestra de potencia insuficiente para hallar las relaciones, imposibilidad de comparar los métodos de medida de la literatura con el empleado en el presente estudio, poblaciones diferentes, etc.

7. ANÁLISIS DE FACTORES ASOCIADOS CON LA RIGIDEZ Y LA CALCIFICACIÓN VASCULAR EN RELACIÓN A LA DISFUNCIÓN PRECOZ DEL ACCESO VASCULAR

a) Análisis de los valores obtenidos en la población en relación a la literatura publicada

Los valores de las medianas obtenidos en relación a las alteraciones del metabolismo óseomineral causado por la ERC se hallaron dentro de los valores recomendados por las guías de práctica clínica en cuanto a calcio, fósforo, magnesio y PTH, presentando sólo un 28,6% de los pacientes valores de calcio $\geq 9,5$ mg/dl, un 49,5% valores de fosfato $\geq 4,5$ mg/dl, un 43,3% de los pacientes presentaron niveles de magnesio $\geq 2,2$ mg/dl **sin** toma farmacológica de aportes del mismo, y se obtuvieron unos valores de mediana de 25OH-VD en rango de deficiencia (valor de mediana < 15 ng/ml) en un 61,1% de los casos. En cuanto a los valores de PTH, un 29,5% de los mismos era ≥ 300 pg/ml, mientras que un 27,3% se hallaba con valores < 150 pg/ml. La proporción de presencia de calcificaciones en la arteria nutricia se halla dentro de los márgenes establecidos por otros trabajos publicados (23% a 36,7%, alcanzando incluso el 55,4%)(170, 197, 198, 208, 212).

En cuanto a los valores obtenidos en nuestra muestra de moléculas que intervienen en la calcificación vascular, nuevamente debido al método de medición utilizado en el presente trabajo no es posible indicar valores de referencia obtenidos en otros trabajos por una técnica de determinación diferente a la empleada en los mismos. Sin embargo, diferentes estudios han demostrado que en pacientes afectos de ERC los valores de OPG(388-390),

OPN(391-394) y FGF-23(395-397) se hallan elevados, con valores de fetuína A disminuidos (sobre todo en HD)(384, 388, 398-400). En el caso de nuestra muestra, se obtuvieron valores de OPG elevados (mediana 822,4 pg/ml), OPN elevados (mediana 12.107,5 pg/ml) y FGF-23 elevados (mediana 384,5 pg/ml), aunque a diferencia de la literatura también se observaron niveles de fetuína A elevados (mediana 584,4 **mg**/ml), probablemente por la técnica de medición realizada.

Al estudiar los valores obtenidos al explorar la morfología de la onda de pulso y la velocidad de la onda de pulso, podemos establecer cierto intervalo de valores en los pacientes con ERC tras realizar una revisión de la literatura: a) presión de pulso 60 – 65 mm Hg (aunque hay publicado un resultado de 44,63 mm Hg)(196, 401-404), b) índice de aumento 21% (aunque hay publicados trabajos con 16,4% y 30,23%)(401, 403, 404) y c) velocidad de onda de pulso 10 – 12 m/s (con un trabajo que obtuvo 9,8 m/s)(187, 401, 403-405). En comparación, el resultado obtenido en el presente trabajo presenta una cifra mayor de índice de aumento ($27,37 \pm 10,01$ mm Hg), con unas cifras de presión de pulso (mediana 59,5 mm Hg) y velocidad de onda de pulso (mediana 10,7 m/s) similares a las de la literatura.

b) Análisis de la relación entre las variables estudiadas y el fracaso precoz de la FAV

De las variables relacionadas con la rigidez y calcificación vascular estudiadas en el presente trabajo, únicamente la presencia de calcificaciones a nivel de la arteria nutricia (57,5% casos vs 30,5%, $p = 0,032$), los niveles de fosfato sérico (4,9 mg/dl vs 4,35 mg/dl, $p = 0,032$), los niveles de FGF-23 (1.254 pg/ml vs 342,5 pg/ml, $p = 0,021$) y los niveles de magnesio sérico (2,32 mg/dl vs 2,1 mg/dl, $p = 0,032$) mostraron relación con la presencia de fracaso precoz de la FAV. Únicamente los niveles de magnesio fueron estadísticamente significativos (OR 31,8 con IC 95% 1,68 – 602,7, $p = 0,021$) tras introducir las variables anteriormente mencionadas en un modelo de regresión logística multivariable, quedando los niveles de FGF-23 en el modelo final, aunque no resultaron significativos (OR 1,00 con IC 95% 1,00 – 1,00, $p = 0,092$).

Existen varios trabajos de investigación que han analizado el papel de la presencia de calcificaciones vasculares en la arteria nutricia en relación al fracaso del acceso vascular, con resultados dispares, probablemente relacionado con la metodología de determinación de las calcificaciones: en referencia a los estudios de calcificación utilizando técnicas histológicas, Allon y col., en un estudio prospectivo con 50 pacientes (60% de ellos en HD) y utilizando una escala semicuantitativa para valorar la calcificación histológica, no hallaron diferencias entre la presencia o ausencia de microcalcificaciones y el fracaso de la FAV(170), mostrando el mismo resultado un nuevo estudio más reciente con mayor número de pacientes realizado por el mismo autor, que además mostró una buena correlación entre el porcentaje de calcificaciones detectadas por histología (40%) y el detectado mediante técnica de imagen (en este caso ecografía) (39%)(208), siendo estos resultados hallados en los estudios de Allon similares a los de un trabajo realizado por Kim y col. en 65 pacientes en HD, aunque en su caso hubo discrepancias entre la cantidad de calcificación detectada por histología (45,4%) y la detectada por técnica de imagen (en su caso radiología simple de muñeca) (18,5%) en FAV radiocefálicas(209), posiblemente debida a diferentes técnicas de imagen empleadas en la detección de calcificaciones. En contradicción con los estudios anteriores, el trabajo reciente realizado por Choi y col. con 114 pacientes en HD mostró que aquellos pacientes con presencia de microcalcificaciones a nivel histológico presentaban menor supervivencia de su FAV al año que aquellos que no las presentaban (53,5% de fracasos al año en el primer grupo respecto a 31% en el segundo, $p = 0,02$)(212).

En cuanto a los estudios que utilizaron técnicas radiológicas para cuantificar la calcificación vascular, tanto el trabajo realizado por Georgiadis y col. sobre 72 pacientes prevalentes en HD (portadores de CVC) como incidentes en HD, ambos candidatos a la creación de FAV y utilizando radiología simple de la muñeca(210), como el realizado posteriormente por Jankovic y col. con 90 pacientes prevalentes de HD y utilizando para la valoración de la calcificación la escala de Adragao y la presencia de calcificación en el acceso vascular(211), mostraron peores resultados de supervivencia del acceso vascular en aquellos pacientes que presentaron calcificaciones.

Posiblemente las diferencias presentadas entre los trabajos histológicos y los que utilizaron radiología convencional se debieron al grado menor de calcificación presente en los trabajos realizados con histología por ser ésta una técnica de detección más sensible y se precisaría un mayor grado de calcificación para detectar diferencias, como apunta Allon en su último trabajo(208), aunque otra posibilidad es que, en caso de que el fenómeno de calcificación provoque una afectación parcheada, la radiología permite analizar una amplia zona mientras que la histología puede ser engañosa en caso de que la muestra no proceda de una territorio representativo de la totalidad del vaso. Además, como señaló el trabajo de Allon, parece haber una mayor concordancia entre histología y ecografía, probablemente debido a una mayor sensibilidad de la ecografía para detectar calcificaciones. Para terminar este punto concreto sobre la diferencia entre ambas técnicas, resaltar que resulta curioso que un mayor número de trabajos no hayan empleado la ecografía para evaluar la calcificación vascular, ya que esta posibilidad ya fue apuntada en una revisión sobre el tema realizada por Lancer y col en 2014(406), y mostrando el trabajo anteriormente mencionado de Allon y col. la buena concordancia al comparar la ecografía con la histología para valorar las calcificaciones vasculares arteriales(208), aunque se trate de un único trabajo.

Volviendo a los resultados obtenidos en el presente trabajo sobre el efecto de las calcificaciones arteriales previas a la creación de la FAV sobre su disfunción precoz, éstos concuerdan principalmente con los hallados en el trabajo anteriormente mencionado de Choi y col., con un porcentaje similar de calcificación entre ambos grupos, a pesar de que en el trabajo citado se utilizó una técnica histológica para la evaluación de calcificación, aunque si tenemos nuevamente en cuenta el trabajo realizado por Allon y col. (también anteriormente citado) una ecografía correctamente realizada presentaría unos índices de detección de calcificaciones similares a los de la histología. Es posible que el resultado sea diferente al del trabajo de Allon debido a la presencia de un mayor porcentaje de calcificaciones en el grupo de estudio (57,9% en el presente trabajo, 40% en el trabajo de Allon y col.).

El resultado de que los niveles de fosfato se relacionen con el fracaso a corto plazo de la FAV con toda probabilidad sea debido al importante papel del fosfato en la calcificación vascular. Shigematsu y col., hace más de 10 años, demostraron el papel de los niveles de fósforo en la secreción de matriz extracelular con afinidad por el calcio en células musculares lisas humanas extraídas de la arteria radial de pacientes en HD, además de que el fosfato se relacionó (entre otras variables) con la presencia de calcificaciones en el arco aórtico(407). Su importancia en la calcificación vascular fue resaltada en una revisión de la fisiopatología de la misma en los pacientes afectados de ERC estadio 5 en HD, siendo un actor necesario para que la calcificación vascular se produzca(408). Su papel también se confirmó en pacientes afectados de ERC, incluso con niveles normales de fósforo, en el trabajo de Adeney y col., en que se midió el *score* de Agatson de calcificación coronaria en pacientes afectados de ERC estadio 3 sin patología cardiovascular y con niveles de fósforo $\leq 4,5$ mg/dl, hallando una relación entre los niveles de fósforo y la puntuación del *score*, incluso tras corregir por otros factores que podrían influir en el mismo(409). Una nueva revisión sobre la calcificación vascular realizada por Giachelli señaló la presencia de calcificaciones ectópicas en aquellos trastornos genéticos que causan hiperfosfatemia, además de indicar la evidencia de la relación entre fósforo y calcificación en nuevos estudios clínicos y experimentales(410). Por el contrario, en un trabajo reciente con FAV disfuncionantes, Rosenberg y col. no hallaron relación entre las alteraciones del metabolismo fosfocálcico y la presencia de disfunción en la FAV, aunque se trató de un estudio retrospectivo y con seguimiento entre dos episodios de disfunción del acceso reparados mediante procedimientos endovasculares(207). En el presente trabajo, al comparar los niveles de fosfato entre pacientes con disfunción precoz de su FAV con aquellos que no la presentaron, se apreciaron valores de la mediana ligeramente más elevados del mismo en el primer grupo (a pesar de que los rangos de valores en ambos grupos fueron similares), hecho que podría favorecer una mayor calcificación vascular, y como se ha mencionado en párrafos anteriores, este hecho se asoció a una mayor prevalencia de fracaso precoz de la FAV.

Dado el hallazgo descrito en el párrafo anterior, no resulta extraño que los valores de FGF-23 resultaron marcadamente más elevados en aquellos pacientes que presentaron fracaso precoz de su FAV que en aquellos que no lo presentaron (mediana 1.254 ng/ml vs 342,5 ng/ml, $p = 0,021$). El FGF-23 es una hormona fosfática que aumenta sus valores a medida que desciende el filtrado glomerular para mantener los niveles de fosfato dentro de los límites fisiológicos hasta fases avanzadas de enfermedad renal, tal como demostraron Isakova y col. en su trabajo con 3.879 pacientes afectados de ERC estadios 2 – 4(411). En su revisión, Jüppner postuló que, al avanzar la enfermedad renal, los niveles cada vez más elevados de FGF-23 podrían tener otros efectos (efectos “*off target*”) aparte de la fosfaturia(412), al detectarse una relación entre los niveles de FGF-23 y mortalidad en el trabajo de Gutiérrez y col., que se mantuvo incluso tras ajustar por otros factores de confusión(413). Posteriormente, en el estudio realizado por Jimbo y col. en un modelo murino utilizando secciones de aorta, se comprobó que el FGF-23 aumentaba la calcificación vascular inducida por fosfato de la pared aórtica en animales urémicos, así como la calcificación vascular inducida por fosfato en células musculares lisas con sobreexpresión de Klotho(414). En el trabajo realizado por Hsu y col. que analizaba la relación entre FGF-23 y rigidez vascular, los autores no hallaron relación entre ambas variables, sin embargo, de los pacientes reclutados, sólo un 15% se hallaban afectados de ERC (aunque se realizó un subanálisis para este tipo de pacientes, nuevamente sin hallar relación entre ambas variables) y la medición de rigidez vascular no incluyó la medición de la VOP(206); es posible que estos resultados se deban a que se evaluó **rigidez** vascular y no calcificación vascular (la rigidez vascular puede ser debida a una fragmentación de las láminas elásticas arteriales, predecesora de una posible calcificación, por ejemplo). En la revisión sobre la relación entre calcificación vascular y FGF-23 realizada por Messa, el autor indica que el posible efecto calcificante de FGF-23 sobre la pared vascular puede ser debido a un efecto sistémico o local, además de que los niveles de FGF-23 pueden relacionarse con marcadores inflamatorios en los pacientes con ERC; el autor también señala la dificultad de estudiar la asociación de FGF-23 y calcificación vascular debido a la ausencia de un método estándar de

determinación, además que de ciertos métodos determinan la molécula completa (que es la que parece tener actividad biológica) y otros la presencia de fragmentos C-terminales, lo que añade dificultad a la comparación de niveles(415). Además de con la calcificación vascular, en un estudio realizado por Mirza y col. se halló relación entre los niveles de FGF-23 y la presencia de respuesta vasodilatadora alterada (tanto endotelio dependiente como endotelio independiente) en una cohorte de pacientes **no afectados** de ERC(416), resultado que fue corroborado posteriormente por Yilmaz y col. al observar una menor vasodilatación en respuesta a la isquemia en pacientes con mayores niveles de FGF-23(417); ambos estudios atribuyeron sus resultados a la posible interferencia del FGF-23 con el sistema productor de óxido nítrico, hipótesis que ha sido validada en un estudio reciente(418). Por último, destacar que, en el caso de nuestro estudio, existe una clara diferencia entre los niveles de FGF-23 entre los sujetos de estudio que presentaron disfunción precoz en comparación con los que no la presentaron, a diferencia de los niveles discretamente más elevados de fosfato al realizar la misma comparación, de forma similar al trabajo de Isakova, ya que la elevación de valores de FGF-23 precede al aumento de niveles de fosfato sérico. Por ello, parece más indicado utilizar el FGF-23 como posible candidato a predictor bioquímico de riesgo de fracaso precoz de la FAV, además de que (a pesar de que no alcanzó la significación) fue una de las dos variables que quedaron en el modelo de regresión logística multivariable.

El resultado obtenido con los niveles de magnesio es inesperado, puesto que aquellos pacientes que presentan disfunción precoz presentan mayores niveles de magnesio que los que no la presentan (mediana 2,32 mg/dl vs 2,1 mg/dl, $p = 0,032$). El papel del magnesio como factor protector frente a la calcificación vascular se ha demostrado en diversos estudios: Okasha y col. demostraron en su estudio de 65 pacientes en HD que aquellos pacientes con presencia de calcificación vascular diagnosticada por radiología simple presentaban menores niveles de magnesio que aquellos pacientes que no presentaban dicha alteración, incluso tras ajuste por otras variables de confusión(419). El trabajo realizado en modelo murino por Salem y col. utilizando segmentos de aorta evaluando conjuntamente la rigidez vascular

(mediante medición del grosor íntima-media y la VOP) en pacientes afectos de ERC estadio 5 demostró que existía menor grado de calcificación en los segmentos aórticos en caso de niveles altos de magnesio, y que aquellos pacientes con mayores niveles de magnesio presentaron menores niveles de VOP y de grosor íntima-media(420), mostrando el estudio posterior realizado por Louvet y col. nuevamente sobre modelo murino una mayor secreción de moléculas anticalcificantes (osteocalcina, proteína Gla, OPN) en presencia de magnesio(421). En un trabajo realizado sobre 2.695 pacientes no afectos de ERC, Hruby y col. demostraron que, tras ajuste por múltiples variables de confusión, aquellos pacientes con una mayor ingesta de magnesio en la dieta presentaban una puntuación de Agatson en la calcificación coronaria un 58% menor y una calcificación de aorta abdominal un 34% menor que aquellos con menor ingesta de magnesio(422), hallando una cifra similar de reducción en el *score* de Agatson un estudio realizado en población mexicana(423). Dado que ninguno de los pacientes reclutados para este estudio se hallaba en tratamiento con suplementos de magnesio o quelantes de fósforo con contenido de magnesio que pudiera justificar que uno de los grupos presentase mayores valores de magnesio que el otro, sólo podemos suponer que se trata de una asociación falsa debido al muestreo, probablemente por la diferente ingesta de alimentos de la dieta, contenido de magnesio del agua en los diferentes zonas residenciales (al provenir de diversas fuentes) o ingesta de agua embotellada, etc.

c) Análisis de la relación entre las variables estudiadas y el fracaso precoz de la FAV radiocefálica

Al presentar la FAV radiocefálica una mayor predisposición a la disfunción (32,7% vs 8,3%, $p = 0,007$), se decidió repetir los análisis anteriores para dicho grupo, presentando en esta ocasión una nueva variable estadísticamente significativa, además de las halladas en el análisis anterior: el índice de Kauppila (mediana 6 vs 2,5, $p = 0,010$), mostrando en esta ocasión la presencia de calcificaciones a nivel de la arteria nutricia únicamente una tendencia no significativa a un mayor porcentaje en las FAV radiocefálicas que disfuncionaron precozmente (61,1% vs 34,3%, $p =$

0,062); los niveles de fosfato (4,95 mg/dl vs 4,3 mg/dl de medianas, $p = 0,026$), los niveles de magnesio (2,31 mg/dl vs 2,09 mg/dl de media, $p = 0,018$) y los valores de FGF-23 (1.254 pg/ml vs 241,5 pg/ml de mediana, $p = 0,011$) continuaron siendo significativos en este nuevo análisis. La presión de aumento media y el índice de aumento presentaron una tendencia a la significación, siendo ambas más elevadas en el grupo de pacientes con disfunción precoz (33% vs 23%, $p = 0,104$ para el índice de aumento, y 22,5 mm Hg vs 13,5 mm Hg de medianas para la presión de aumento, $p = 0,076$). Tras la creación de submodelos (por presencia de interacciones entre las variables a incluir), resultaron finalmente significativas los valores de fósforo y magnesio, ambas como factores de riesgo (fosfato OR 2,08 con IC 95% 1,08 – 4,01, $p = 0,029$; magnesio OR 13,64 con IC 95% 1,23 – 151,56, $p = 0,033$). Los niveles de FGF-23 y la presencia de calcificaciones en la arteria nutricia, a pesar de no ser significativas, permanecieron en uno de los submodelos finales.

Las razones anteriormente mencionadas que justifican los resultados en los niveles de fosfato, magnesio y FGF-23 continúan siendo válidas en este nuevo análisis. En cuanto a la presencia de calcificaciones en la arteria nutricia, dicha variable probablemente volvería a ser significativa en este subgrupo de pacientes en caso de aumentar el tamaño de la muestra, y los motivos de esta hipótesis se hallan reflejados en la revisión de la literatura realizada en la sección anterior, teniendo en cuenta además que las calcificaciones arteriales suelen predominar distalmente (79,3% en FAV radiocefálicas vs 20,7% en FAV de codo, $p = 0,098$). Además, debido a un menor diámetro respecto a la arteria humeral, la arteria radial es más dependiente de mecanismos de remodelación para lograr una FAV funcional, y cualquier factor que pueda interferir con ellos (como, por ejemplo, la calcificación) es un factor de riesgo de fracaso de la FAV.

En este subgrupo de pacientes se puede observar que el índice de Kauppila se relacionó significativamente con la presencia de fracaso precoz de la FAV (mediana 6 vs 2,5, $p = 0,010$). La razón de que este hallazgo aparezca en este grupo y no en el total de la muestra se debe a que, como hemos indicado en el párrafo anterior, la presencia de calcificaciones parece

predominar a nivel distal en las extremidades superiores, por lo que estamos analizando un grupo de riesgo mientras que, en la totalidad de la muestra, al incluir elementos de bajo riesgo, la fuerza de la asociación probablemente se diluye. Llama la atención que el índice, evaluado mediante radiología convencional, sea significativo mientras que la presencia de calcificaciones a nivel de la arteria nutricia (evaluado por ecografía) no alcance la significación. Existen varias razones para esta discrepancia, a pesar de que, según lo afirmado anteriormente, debería ser a la inversa al ser la ecografía más sensible que la radiología en la detección de calcificaciones:

- i. La evaluación de calcificaciones que precisa el índice de Kauppila es una zona amplia (de L1 a L4, como se indica en Material y método), mientras que la medición de la presencia de calcificaciones en la arteria radial se llevó a cabo únicamente en la vecindad de la futura anastomosis, sin evaluarse la totalidad de la arteria. Dado que probablemente la calcificación vascular no sea un fenómeno uniforme, sino parcheado, la evaluación de una zona limitada no da una idea del grado general de calcificación arterial.
- ii. La evaluación mediante Kauppila utiliza una escala para evaluar el grado de calcificación, mientras que en nuestro caso la presencia de calcificaciones a nivel de la arteria radial se evaluó mediante una escala dicotómica (si/no), por lo que diversos grados de calcificación obtuvieron la misma puntuación.
- iii. Debemos tener en cuenta que la composición histológica de las arterias que estamos comparando es diferente: la aorta es una arteria elástica que, en su capa media presenta múltiples capas de células musculares lisas separadas en capas por láminas elásticas (lo que permite la conducción de la onda de pulso) con una capa adventicia delgada compuesta por una red laxa de colágeno, junto a fibroblastos y macrófagos, mientras que la arteria radial es una arteria muscular, cuya capa media consiste en células musculares lisas dispuestas en espiral pero con escaso material elástico y con una adventicia gruesa (aproximadamente del mismo grosor que la media) y con mayor contenido en colágeno, todo lo cual aumenta su rigidez en comparación con la anterior, lo que hace que la onda de pulso se atenúe progresivamente en dirección hacia las zonas de irrigación más

distales(424). Es posible que esta diferente composición pudiera generar una respuesta diferente a la calcificación si fueran sometida a los mismos estímulos (p.e. diferente grado o velocidad de calcificación), tal como reflejó el trabajo de O'Neill y col. al analizar la calcificación de la arteria mamaria interna en pacientes con ERC(425), o bien que por su composición entraren en juego otros estímulos diferentes de los provocados por las alteraciones del metabolismo óseomineral capaces de generar calcificaciones.

- iv. Hay que tener en cuenta que, en la calcificación vascular, como indicó en su revisión Messa, pueden intervenir también factores locales. Lomashvili y col., en su estudio sobre calcificación aórtica en modelos murinos, demostraron que, además de altas concentraciones de fosfato, se precisaba la presencia de lesiones mecánicas para que se produjera calcificación en la capa media arterial(426).

Una o varias de estas razones podrían ser la causa de la aparente mayor sensibilidad del índice de Kauppila para ser factor de riesgo de fracaso precoz de la FAV radiocefálica, por encima de la presencia de calcificaciones en la arteria radial detectada por ecografía.

Aunque no alcanzaron la significación, tanto el índice de aumento medio (mediana 33% vs 23%, $p = 0,104$) y la presión de aumento media (mediana 22,5 mm Hg vs 13,5 mm Hg, $p = 0,076$) presentaron valores más elevados en aquellos pacientes con disfunción precoz de su FAV radiocefálica, a pesar de que la VOP media en ambos grupos no fue estadísticamente significativa (mediana 9,85 m/s vs 10,9 m/s, $p = 0,466$). La razón de esta discrepancia, a pesar de que ambas variables se hallan significativamente relacionadas con la VOP ($p = 0,025$ para el índice de aumento y $p = 0,023$ para la presión de aumento, aplicando la correlación de Spearman) probablemente se deba a uno o varios de los siguientes motivos:

- i. Sesgo en la muestra: en aquellos pacientes con fibrilación auricular, con excesivo panículo adiposo a nivel inguinal o con pulso femoral no palpable no fue posible medir la VOP, por lo que los valores obtenidos probablemente sean más bajos que los que teóricamente se obtendrían si todos los pacientes dispusieran de VOP.

- ii. No se pudo medir inicialmente la VOP a los primeros pacientes reclutados, al no disponer en ese momento de aparato de medición, lo que resta potencia estadística a la variable.
- iii. A pesar de que en ambas variables se ha realizado la media para disminuir el efecto, es posible que pueda haber errores en la medición de la VOP o la morfología de la onda de pulso.

Por todo ello, aunque la mediana de VOP obtenida en la muestra de pacientes con y sin disfunción precoz de FAV radiocefálica es similar a la publicada en la literatura, es posible que su valor en la muestra fuera teóricamente más elevado, indicando una mayor rigidez de la aorta. Hay que remarcar que, aunque la VOP es consecuencia del estado de calcificación aórtica(427), en el trabajo de Verbeke y col. sobre mortalidad cardiovascular en 1.084 pacientes en diálisis (englobando HD y diálisis peritoneal) los autores mantuvieron ambas variables (calcificación aórtica medida mediante escala de Kauppila y VOP) por separado tanto en el análisis univariado como en el multivariado, al considerarlas ambas variables independientes, apreciándose la relación de ambas variables en que la presencia de un mayor valor de VOP también tendía asociarse con una mayor puntuación de calcificación aórtica(428).

El autor sólo ha hallado un trabajo en que se estudie la relación entre la VOP y la supervivencia de la FAV (no se especificaron en el trabajo qué proporciones tuvieron los diferentes tipos de FAV), y éste halló que aquellos pacientes que presentaban una menor VOP presentaban más riesgo de trombosis precoz (episodio de trombosis en un periodo ≤ 60 días de la creación del acceso), reconociendo los autores la ausencia de una explicación satisfactoria para este hallazgo. En nuestro estudio, tanto en toda la muestra como en aquellos con FAV radiocefálica, se observó igualmente una menor VOP en aquellos pacientes que presentaron disfunción precoz, pero que no fue significativa, probablemente por un tamaño muestral insuficiente, además de por todas las razones esgrimidas anteriormente al intentar explicar la diferencia de resultados entre la presión de aumento y el índice de aumento con la VOP en las FAV radiocefálicas.

d) Análisis de la relación entre las restantes moléculas relacionadas con la calcificación y el fracaso precoz de la FAV

Respecto al resto de moléculas implicadas en la calcificación vascular (excepto el FGF-23, cuyo resultado ya ha sido comentado en los apartados anteriores) en FAV radiocefálicas o de codo, resumimos los hallazgos encontrados a continuación:

- **OPN:** en el grupo general de FAV, presentó valores mayores en el grupo de FAV con disfunción precoz (19.549 pg/ml vs 11.418 pg/ml), pero la diferencia no fue significativa ($p = 0,410$). En el grupo de FAV radiocefálicas, el resultado fue similar (19.549 pg/ml vs 11.565 pg/ml, $p = 0,238$). A destacar que, en ambos casos, la población afecta de disfunción fue escasa, y en el caso de las FAV radiocefálicas, la subpoblación fue de un total de 26 casos, por lo que hubo poco poder estadístico la realizar las comparaciones.
- **OPG:** en el grupo general de FAV, presentó valores mayores en el grupo de FAV con disfunción precoz (942,5 pg/ml vs 746 pg/ml), pero la diferencia no fue significativa ($p = 0,179$). En el grupo de FAV radiocefálicas, el resultado fue similar (945,5 pg/ml vs 728,78 pg/ml, $p = 0,150$). Nuevamente la comparación presentó poca potencia estadística por las mismas razones.
- **Fetuína A:** en el grupo general de FAV, presentó valores menores en el grupo de FAV con disfunción precoz (112.232 $\mu\text{g/ml}$ vs 651.236 $\mu\text{g/ml}$), pero la diferencia no fue significativa ($p = 0,453$). En el grupo de FAV radiocefálicas, el resultado fue similar (112.232 pg/ml vs 701.708 pg/ml, $p = 0,239$). Aunque en este caso la población en ambos casos fue algo mayor, probablemente fue insuficiente para detectar diferencias significativas.
- **PTH:** en el grupo general de FAV, presentó valores mayores en el grupo de FAV con disfunción precoz (239 pg/ml vs 209 pg/ml), pero la diferencia no fue significativa ($p = 0,893$). En el grupo de FAV radiocefálicas, el resultado fue similar (239 pg/ml vs 180,5 pg/ml, $p = 0,605$). Nuevamente, la población fue insuficiente para poder detectar diferencias estadísticamente significativas.

Nuevamente nos encontramos con escasos trabajos de investigación que estudien la relación entre las moléculas inductoras o inhibitoras de la calcificación y la presencia de disfunción (precoz o no) de la FAV. Únicamente en el trabajo realizado por Kim y col. en 64 pacientes en HD se apreció una relación entre la presencia de estenosis en la FAV y los valores de OPG y de la ratio OPG/fetuína(205). Como complemento, en un trabajo posterior del mismo autor, éste relacionó los niveles de OPG y la ratio OPG/fetuína con pruebas indirectas de la rigidez vascular como el grosor íntima-media carotideo y el CAVI (*cardio-ankle vascular index*), quedando finalmente la ratio OPG/fetuína como significativa en relación a CAVI en el modelo de regresión múltiple(204). Por comparación, en el presente trabajo ninguna de ambas variables resultó significativa al estudiar la disfunción precoz del acceso.

e) Análisis de la relación entre las variables estudiadas y la presencia de calcificaciones a nivel arterial en todas las FAV de la muestra

Hasta el momento se ha intentado relacionar diversas moléculas con la disfunción precoz de la FAV, suponiendo que, al hallarse implicadas en la calcificación vascular, indirectamente favorecerían la disfunción de la FAV al impedir o dificultar el proceso de remodelado de la misma. En los apartados siguientes se estudiará el efecto directo de estas moléculas en la calcificación, intentando relacionarlas con la aparición de calcificaciones a nivel de la arteria nutricia (eliminado del análisis aquellos pacientes en los que el mapeo vascular no coincida con el acceso finalmente creado).

Al estudiar **toda** la muestra de pacientes, observamos que únicamente los valores de OPG (1.005,6 pg/ml en los pacientes con calcificaciones vs 734,64 pg/ml, $p = 0,025$) y el índice de Kauppila (dicotomizado por su mediana) (74,1% pacientes con calcificaciones en arteria nutricia presentan puntuaciones de Kauppila $\geq 4,5$ vs 45,7% en pacientes sin dicha alteración presente en la arteria nutricia, $p = 0,018$) presentaron una relación estadísticamente significativa con la presencia de calcificación vascular en la arteria nutricia. Aunque no alcanzaron la significación, mostraron una tendencia a presentar valores más elevados en aquellos pacientes con calcificación vascular los niveles de magnesio (2,25 mg/dl en pacientes con

calcificación vs 2,11 mg/dl, $p = 0,083$) y los niveles de OPN (14.121 pg/ml si hay calcificaciones presentes vs 11.036 pg/ml, $p = 0,115$), con una tendencia a valores inferiores de PTH (206,45 pg/ml si existen calcificaciones vs 283,76 pg/ml, $p = 0,063$), de fetuína A (130.896 ng/ml en presencia de calcificaciones vs 676.596 ng/ml, $p = 0,126$) y del logaritmo decimal de la ratio OPG/fetuína (2,91 en caso de existir calcificaciones vs 3,13, $p = 0,068$) en esos mismos pacientes.

La presencia de valores elevados de OPG y OPN, así como de valores inferiores de fetuína A, en aquellos pacientes con presencia de calcificación a nivel de arteria nutricia es concordante con la fisiopatología de la calcificación: tanto la OPG (mediante regulación de la actividad oseoclástica) como la fetuína A (evitando la precipitación de sales de calcio y fosfato en suero y fluidos extracelulares) actúan inhibiendo la calcificación vascular, junto con la OPN (molécula con múltiples funciones, entre ellas se encuentra la inhibición de la calcificación vascular). Dado que la presencia de calcificaciones se debe a un desequilibrio entre moléculas que promueven o inhiben la calcificación, es lógico suponer que en aquellos pacientes con calcificación presenten unos valores muy elevados de moléculas que estimulen la calcificación, puedan existir niveles elevados (pero inferiores) de moléculas que inhiban la misma; en el caso de la fetuína A, se precisa de valores bajos de la misma para que se produzca precipitación de las sales de calcio y fosfato, con depósito de las mismas en tejido extraóseo. Debe tenerse en cuenta nuevamente el método de determinación empleado al examinar los valores obtenidos en las moléculas de estudio.

Hay múltiples estudios publicados que relacionan los niveles de estas moléculas con la presencia de calcificación arterial (medida mediante prueba de imagen o por VOP): valores elevados de OPG se han relacionado con el aumento de la VOP o con una mayor puntuación de Agatson(93, 201, 305, 306, 388, 390, 429), así como valores disminuidos de fetuína A se han asociado también con la presencia de calcificaciones mediante las mismas mediciones(201, 296, 388), aunque existe algún trabajo que no halló dicha relación en ninguna de las dos moléculas(406, 430). Los resultados en

relación a la OPN y la calcificación vascular resultaron negativos tanto en el estudio realizado por Aoki y col.(202) como en el realizado por Lee y col.(296) y los más recientes realizados por Lanzer y col.(406) y Liabeuf y col.(430), de forma similar a nuestro estudio (aunque, como se ha señalado, hubo una tendencia no significativa a un valores más elevados en caso de presentar calcificación vascular). Varios de estos estudios tampoco hallaron relación entre los valores de FGF-23 y la calcificación vascular(202, 296, 406), y los resultados en referencia a la relación entre los niveles de fosfato y la presencia de calcificaciones no son concluyentes, ya que mientras que trabajos como el realizado por Morena y col. hallaron relación entre los niveles de fosfato y la presencia de score de Agatson muy elevado(306), el trabajo realizado por Lanzer y col. no halló relación entre la presencia de calcificaciones a nivel de la media y los niveles de fosfato(406).

En referencia a los valores de PTH, no podemos extraer ninguna conclusión ante los diferentes valores de las medianas, no solamente porque no presenten diferencias significativas, sino porque la PTH no parece estar implicada en la presencia de calcificaciones vasculares según el resultado obtenido por Gorriz y col. en un trabajo recientemente publicado(431). Además, diversos trabajos han demostrado que, a excepción de la presencia de valores extremos, los valores de PTH no reflejan con exactitud la actividad ósea(427, 432), ya que la presencia de hueso adinámico es multifactorial(433) y además los niveles de PTH pueden halarse descendidos por otras causas diferentes de hueso adinámico(434). En cuanto a los valores de magnesio, una posible explicación del por qué los niveles se hallan más elevados en los pacientes afectos de calcificación vascular (aunque de forma no significativa respecto a la ausencia de calcificaciones) se ha expuesto con anterioridad, y existen algún trabajo en la literatura que no halló diferencias en los niveles de magnesio entre pacientes con presencia o ausencia de calcificaciones vasculares(435).

Hemos visto en el párrafo anterior que varias moléculas relacionadas con la calcificación vascular se relacionaron con la VOP. Aunque en nuestro trabajo no se halló relación entre variables relacionadas con la morfología de la onda de pulso (que, indirectamente depende de la VOP) y la presencia

o ausencia de calcificaciones, se debe remarcar que, dentro de la muestra, hubo menos pacientes a los que se les realizara esta prueba, por lo que hay un poder estadístico menor y probablemente existan errores de muestreo (obsérvese la escasa diferencia entre las medianas entre los pacientes con y sin calcificaciones a nivel de arteria nutricia), todo lo cual dificulta que se alcance la significación al intentar relacionar las variables y la calcificación. Debe subrayarse que no pudo obtenerse VOP en aquellos pacientes afectados de fibrilación auricular, excesivo panículo adiposo a nivel inguinal o con importante vasculopatía periférica.

f) Análisis de la relación entre las variables estudiadas y la presencia de calcificaciones a nivel arterial en las FAV radiocefálicas

Si nuevamente analizamos las variables que pueden influir en la presencia de calcificaciones en la arteria radial en el grupo de FAV radiocefálicas (grupo de mayor riesgo, al tener una prevalencia estadísticamente significativa mayor de calcificaciones), únicamente el índice de Kauppila dicotomizado resultó estadísticamente significativo entre ambos grupos (71,4% pacientes con calcificación en arteria radial mostraron un índice $\geq 4,5$, en comparación a un 35,7% de los pacientes con ausencia de calcificaciones, $p = 0,013$), presentando aquellos pacientes con presencia de calcificaciones en la arteria radial mayores valores de 25OH-VD (14,4 pg/ml vs 10,6 pg/ml, $p = 0,083$), de OPG (976,11 pg/ml vs 699,8 pg/ml, $p = 0,055$) y OPN (14.121 pg/ml vs 10.617 pg/ml, $p = 0,095$), así como tendencia no significativa a unos mayores valores de presión de pulso (63,5 mm Hg vs 54,25 mm Hg, $p = 0,126$).

En el anterior apartado ya hemos explicado la relación entre índice de Kauppila y calcificaciones vasculares, y en referencia a las moléculas inhibitoras de la calcificación como OPG, OPN o fetuína A probablemente la muestra actual tenga una potencia estadística insuficiente para detectar diferencias (al tratarse la muestra actual de un subgrupo concreto de pacientes). Como se ha mencionado anteriormente, es difícil relacionar los valores de PTH con actividad ósea concreta (en concreto con hueso dinámico, que favorecería las calcificaciones) debido a que la actividad ósea se ve también influida por otros factores, y por la posible existencia de

otros factores sin relación con el hueso que influyen sobre los niveles de PTH. Aunque no se ha observado relación entre la presencia de calcificaciones a nivel de la arteria nutricia y moléculas clásicas relacionadas con la calcificación vascular como el calcio, el fosfato o el magnesio, recordemos que la muestra actual es menor que la anterior (con menor potencia estadística, y por tanto menor poder discriminante), y además han existido trabajos publicados relacionados con la calcificación donde tampoco se ha encontrado relación entre estas moléculas y el fenómeno de estudio(427).

g) Análisis de la relación entre las variables estudiadas y la presencia de calcificaciones a nivel aórtico (medida mediante el índice de Kauppila) en los pacientes de la muestra

Prosiguiendo en el apartado de calcificación, se realizó un análisis de la posible relación entre la presencia de calcificaciones a nivel aórtico valorada mediante el índice de Kauppila categorizado y los valores de las moléculas y mediciones relacionadas con la calcificación registradas en el estudio, hallando únicamente una relación estadísticamente significativa entre la presión de aumento media (OR 1,06 con IC 95% 1,01 – 1,11, $p = 0,016$) y la presión de pulso media (OR 1,04 con IC 95% 1,01 – 1,06, $p = 0,010$) respecto a la puntuación en el índice de Kauppila categorizada, **tomando como referencia la categoría de mayor grado de calcificación** (de 16 a 24 puntos), por lo que actuarían como factores protectores frente a la calcificación aórtica.

Los resultados de este análisis secundario del impacto de las variables relacionadas con la calcificación sobre la calcificación aórtica son sorprendentes, pero dadas las importantes limitaciones presentes en este análisis, sus conclusiones no son valorables. En particular, resulta sorprendente la falta de asociación entre la VOP y el grado de calcificación aórtico, ya que la determinación de VOP se considera el *gold standard* para valorar el grado de calcificación aórtico(436), efecto demostrado en varios estudios (190, 427). Además, como se ha comentado anteriormente, aumentos tanto de la presión de aumento como de la presión de pulso (ambas variables dependientes del impacto de la VOP sobre la morfología

del pulso) parecen asociarse con valores menores de calcificación aórtica, lo que no resulta lógico a raíz de los hallazgos de los estudios anteriormente mencionados. La posible explicación de estos hallazgos es nuevamente la presencia de sesgos a nivel de la muestra: recordemos las limitaciones teóricas mencionadas en apartados anteriores sobre la medición de la VOP, el hecho de que pueda que exista insuficiente poder estadístico para detectar diferencias (no se determinó la VOP o la morfología del pulso en todos los pacientes) y además en nuestra muestra se dieron pocos casos de calcificación aórtica importante (valores de índice de Kauppila de 16 a 24 4,8%) hallándose la mayoría de pacientes con valores bajos-intermedios de calcificación (valores de índice de Kauppila de 0 a 8 59,5%), lo que podría afectar a los resultados obtenidos por el análisis estadístico.

Observamos que ni los niveles de fosfato ni los niveles de magnesio se asociaron a la presencia de calcificaciones aórticas, lo que es de nuevo sorprendente dado el importante papel de fosfato en la fisiopatología de la calcificación vascular, como se comentó en el apartado 4.6.b, y los trabajos que demuestran que el magnesio actúa como factor protector de la calcificación, también citados en el apartado 4.6.b. Nuevamente, estos resultados pueden ser consecuencia de los sesgos en la muestra anteriormente mencionados, o bien por la presencia de otros mecanismos más importantes en la generación de calcificación vascular que los estudiados en el presente apartado. por lo que las conclusiones probablemente no serían válidas, aunque existe algún estudio que no halló relación entre las alteraciones del metabolismo óseomineral y la presencia de calcificaciones aórticas(427). Por todo ello, se precisarían de estudios con una mayor potencia estadística y mejor control de los posibles sesgos para comprobar la veracidad de estos resultados.

En cuanto a las moléculas relacionadas con la calcificación vascular, la ausencia de asociación entre las mismas y la calcificación aórtica, los resultados de la literatura son más dispares y más escasos: aunque parece que se ha hallado relación entre los niveles de OPG y la calcificación aórtica (aunque valorada mediante VOP)(305), así como con los niveles de fetuína A(308), los valores de OPN(377) o de FGF-23(305) no parecieron mostrar

relación con la calcificación aórtica. Sin embargo, como se ha mencionado, los estudios en la literatura son escasos al respecto, y además la técnica de determinación molecular empleada en este trabajo es diferente a la de los trabajos publicados, por lo que no podemos extraer conclusiones de lo analizado en el trabajo actual, dadas las importantes limitaciones del análisis y los resultados parciales hallados en la literatura.

h) Análisis de la relación entre las variables estudiadas y el diámetro de la arteria nutricia antes de la creación de la FAV en pacientes con FAV radiocefálicas

Para terminar con el presente apartado, se decidió realizar un análisis del posible impacto de las variables relacionadas con la calcificación vascular sobre el diámetro de la arteria radial antes de creación de la FAV, al tratarse del grupo con más riesgo de presentar calcificaciones y en el que el diámetro arterial basal es más crítico en la supervivencia del acceso. Aunque este análisis es similar al realizado en el apartado 3.5 (**Tabla 3.12**), en esta ocasión no se ha empleado una regresión logística ordinal para realizar el análisis, sino una regresión logística simple, para aumentar la potencia estadística del análisis (al limitarlo a una subpoblación de la muestra). Únicamente el índice de aumento medio presentó una asociación estadísticamente significativa con el diámetro de la arteria radial dicotomizado, actuando como factor de riesgo (OR 1,12 con IC 95% 1,02 – 1,23, $p = 0,019$), mostrando otras variables relacionadas con la morfología del pulso tendencia a la significación: presión de aumento media (OR 1,08 con IC 95% 1,00 – 1,17, $p = 0,06$) y presión de pulso media (OR 1,04 con IC 95% 1,0 – 1,09, $p = 0,081$). De estos resultados podemos deducir que la presencia de calcificaciones (en esta ocasión determinada por variables relacionadas con la morfología de la onda de pulso) provoca una disminución del calibre arterial **antes** de la creación de la FAV, por lo que además de impedir la vasodilatación al crear la FAV provoca un aumento de riesgo de fracaso de la misma al disminuir el calibre arterial.

El análisis de las diferentes moléculas relacionadas con la calcificación no resultó significativo, aunque hubo una tendencia a la significación en los valores de fosfato como factor de riesgo de disminución del diámetro

vascular (OR 1,57 con IC 95% 0,93 – 2,65, $p = 0,091$) y de los valores de magnesio como factor protector frente a la disminución de diámetro (OR 0,20 con IC 0,03 – 1,27, $p = 0,087$), probablemente contrarrestando los efectos del fosfato. La presencia de ausencia de significación en el resto de moléculas puede explicarse debido al pequeño tamaño de la muestra, lo que potencia el hecho de que no se dispone de determinación de todas las moléculas para toda la muestra, lo que hace que exista una pérdida de potencia considerable en este caso.

Como resumen de todo este extenso apartado, al estudiar variables relacionadas con la calcificación vascular en relación al fracaso precoz de la FAV, la presencia de calcificaciones a nivel de la arteria nutricia, los niveles de fosfato y de FGF-23 resultaron estadísticamente significativos (presencia de niveles de fosfato y FGF-23 más elevados en las FAV con disfunción precoz, así como mayor porcentaje de calcificaciones en la arteria nutricia), así como los niveles de magnesio (más elevados en aquellos pacientes cuyas FAV disfuncionaron precozmente), aunque este último resultado debe ser tomado con cautela, al ser contrario a la literatura publicada, y probablemente sea debido a algún sesgo en la población de estudio. Las mismas variables (excepto la presencia de calcificaciones, probablemente debido a insuficiente potencia estadística) resultaron significativas en el subgrupo de FAV radiocefálicas. Finalmente, en modelos de regresión multivariable, únicamente los niveles de fosfato y magnesio resultaron significativos. Todos estos resultados indican una relación entre la calcificación vascular y la supervivencia de la FAV no solamente por el grado de calcificación presente sino también a nivel de los mecanismos moleculares que intervienen en la calcificación.

La relación entre los mecanismos moleculares de calcificación y la presencia de calcificaciones a nivel vascular (detectadas mediante ecografía) fue analizada en este mismo trabajo, mostrando únicamente una relación con la calcificación aórtica tanto a nivel de la muestra como de la subpoblación de FAV radiocefálicas. Es probable que el estudio no disponga de suficiente potencia estadística para detectar dichas relaciones. También se estudió la relación entre las variables relacionadas con la calcificación y la calcificación a nivel aórtico (al ser una arteria elástica, a diferencia de las arterias radial y humeral, que son de tipo muscular) medida mediante el índice de Kauppila, hallando relación entre variables derivadas de la

VOP y la calcificación, hallazgo ya descrito en múltiples publicaciones, sin hallar relación entre las moléculas estudiadas y la calcificación aórtica, nuevamente debido probablemente a insuficiente poder estadístico y a la presencia de sesgos en la muestra (grados de calcificación aórticos en el rango medio-bajo predominantemente).

8. ANÁLISIS DE FACTORES ASOCIADOS CON LA NUTRICIÓN EN RELACIÓN A LA DISFUNCIÓN PRECOZ DEL ACCESO VASCULAR

En el presente apartado analizaremos los resultados obtenidos en nuestra muestra en relación a la nutrición (evaluada mediante marcadores bioquímicos y antropometría), y su relación con el fracaso precoz de la FAV. Como resumen, la población estudiada mostró tendencia al sobrepeso (mediana de IMC 27,24 kg/m², clasificado como sobrepeso de acuerdo a la clasificación de la OMS), asociado a un importante depósito de grasa abdominal (perímetro abdominal medio 100,38 cm, lo que es superior al aconsejado por la OMS para ambos sexos), hallándose los valores de albúmina y prealbúmina dentro de la normalidad (mediana de albúmina 3,96 g/dl, media de prealbúmina 29,99 mg/dl), con valores de colesterol total algo elevados (recordemos que la población afecta de ERC presenta un elevado riesgo cardiovascular) (mediana de colesterol total 164 mg/dl), pero con valores adecuados de HDL y de LDL (mediana de HDL 44,2 mg/dl, mediana de LDL 87,4 mg/dl).

La evaluación de los parámetros antropométricos es algo más difícil, al no existir tablas específicas para pacientes afectados de ERC, además de precisar dividir a la población por grupos de edad y género (lo que hace que algunos grupos sean muy pequeños), y las tablas de referencia de población general a las que el autor del presente trabajo ha podido tener acceso son de hace más de 20 años, lo que debe tenerse en cuenta al interpretar los resultados. Los resultados y la comparación con las tablas de referencia se hallan en la **Tabla 4.1**.

Como se ha comentado con anterioridad, los diversos grupos son pequeños y las tablas antropométricas poblacionales antiguas, por lo que las conclusiones que podamos extraer deberán ser interpretadas con precaución: en ambos sexos, y para todos los grupos de edad, tanto la composición muscular como grasa (salvo algún grupo concreto de edad) se encuentran en los percentiles superiores de la población.

Tabla 4.1 Resultados de la comparación de las medidas antropométricas obtenidas en el estudio con tablas poblacionales

Variable	Género	Grupo de edad	Resultado (n)	Comparación
PLIEGUE TRICIPITAL	Masculino	> 40 años	24,43 mm (2)	Por encima percentil 99
		40 – < 50 años	9,55 mm (5)	Percentiles 25 – 30
		50 – < 60 años	20,14 mm (5)	Percentiles 95 – 99
		60 – < 70 años	16,89 mm (11)	Percentil 80
		70 – < 80 años	13,88 mm (26)	Percentil 80 – 90
		≥ 80 años	11,92 mm (9)	Percentil 60 – 70
	Femenino	> 40 años	37,70 mm (1)	Percentil 95 – 99
		40 – < 50 años	22,15 mm (3)	Percentil 25 – 30
		50 – < 60 años	21,75 mm (4)	Percentil 10 – 20
		60 – < 70 años	23,75 mm (8)	Percentil 60 – 70
		70 – < 80 años	25,52 mm (9)	Percentil 80 – 90
		≥ 80 años	19,45 mm (8)	Percentil 60 – 70
CIRCUNFERENCIA MUSCULAR DEL BRAZO	Masculino	> 40 años	36,43 cm ² (2)	Por encima percentil 99
		40 – < 50 años	26,62 cm ² (5)	Percentil 80 – 90
		50 – < 60 años	31,81 cm ² (5)	Por encima percentil 99
		60 – < 70 años	30,31 cm ² (11)	Por encima percentil 99
		70 – < 80 años	27,82 cm ² (26)	Por encima percentil 99
		≥ 80 años	26,23 cm ² (9)	Percentil 95 – 99
	Femenino	> 40 años	32,48 cm ² (1)	Por encima percentil 99
		40 – < 50 años	26,69 cm ² (3)	Por encima percentil 99
		50 – < 60 años	27,49 cm ² (4)	Por encima percentil 99
		60 – < 70 años	29,25 cm ² (8)	Por encima percentil 99
		70 – < 80 años	30,14 cm ² (9)	Por encima percentil 99
		≥ 80 años	28,93 cm ² (8)	Por encima percentil 99
ÍNDICE ADIPOSEO MUSCULAR DEL BRAZO	Masculino	> 40 años	6,11% (2)	Por encima percentil 99
		40 – < 50 años	3,49% (5)	Por encima percentil 99
		50 – < 60 años	5,75% (5)	Por encima percentil 99
		60 – < 70 años	5,19% (11)	Por encima percentil 99
		70 – < 80 años	4,68% (26)	Por encima percentil 99
		≥ 80 años	4,21% (9)	Por encima percentil 99
	Femenino	> 40 años	10,4% (1)	Por encima percentil 99
		40 – < 50 años	7,40% (3)	Por encima percentil 99
		50 – < 60 años	7,30% (4)	Por encima percentil 99
		60 – < 70 años	7,36% (8)	Por encima percentil 99
		70 – < 80 años	7,72% (9)	Por encima percentil 99
		≥ 80 años	6,27% (8)	Por encima percentil 99

NOTA: en las tablas originales la última categoría para ambos sexos es ≥ 70 años, por lo que se ha usado el valor correspondiente para comparar aquellos pacientes ≥ 80 años de nuestra muestra

El autor ha logrado encontrar una referencia más actualizada en forma de un único estudio descriptivo realizado en población en HD en Sevilla realizado en 2006, y al comparar los resultados obtenidos en el estudio actual con el mencionado trabajo se observa que tanto el IMC medio de los pacientes como su pliegue tricípital mostraron valores similares entre ambos grupos: IMC en varones $27,3 \text{ kg/m}^2$ respecto $26,2 \text{ kg/m}^2$ en el estudio de referencias, IMC en mujeres $26,9 \text{ kg/m}^2$ respecto a 27 kg/m^2 en el estudio de referencia; pliegue tricípital en varones $12,8 \text{ mm}$ respecto a $16,3 \text{ mm}$ en estudio de referencia, pliegue tricípital en mujeres $24,6 \text{ mm}$ respecto a $22,1 \text{ mm}$ en estudio de referencia. En el estudio actual, los pacientes presentaron mayores valores de masa muscular (CMB en varones $50,5 \text{ cm}^2$ respecto a $24,6 \text{ cm}^2$ en el estudio referenciado, CMB en mujeres $47,4 \text{ cm}^2$ respecto a 23 cm^2 en el estudio de referencia) y menor área grasa (área grasa en varones $18,3 \text{ cm}^2$ respecto a $48,8 \text{ cm}^2$ en el estudio de referencia, área grasa en mujeres $34,6 \text{ cm}^2$ respecto a $43,3 \text{ cm}^2$ en el estudio referenciado). Nuevamente, los resultados deben ser interpretados con cautela, al tratarse de un único estudio, y además realizado en la población en HD.

A la vista de los resultados anteriores, podremos especular con que los cambios en los hábitos alimentarios que se han producido en las últimas décadas y que han aumentado el número de personas afectas de obesidad en la población general también ha afectado a los pacientes con ERC estadio 5, aumentando el contenido grasa en su composición corporal, como atestiguan la presencia de sobrepeso en la muestra y de un perímetro abdominal elevado, además de que los valores de los diversos parámetros antropométricos se hallan en los percentiles superiores de la normalidad al comparar sus resultados en tablas antropométricas poblacionales de hace 20 años, existiendo unas discrepancias menores en los mismos al compararlos con un estudio comparativamente más actual (aunque se trate de población prevalente en HD). Este cambio en los hábitos de nutrición, que ha conllevado un aumento en la composición de grasa corporal, puede explicar en parte la elevada presencia de síndrome metabólico en los pacientes de la muestra analizada (79,1% de los casos), mucho más elevada que la detectada en la población general en años recientes (22,7% en el estudio realizado por Guallar-Castillón y col. en 2014)(234). Una posible explicación es la mayor prevalencia en nuestros pacientes de otros factores contribuyentes al síndrome metabólico, además de un aumento en los depósitos grasos (evaluada mediante el perímetro abdominal) como una mayor

prevalencia de hipertensión arterial (recordemos que en la muestra un 96,7% de los pacientes toma mediación antihipertensiva), de dislipemia (un 63,7% de los pacientes toma estatinas) y de DM (un 38,5% de los pacientes padecía de DM).

Al estudiar la posible relación de las variables nutricionales recogidas en el estudio con el fracaso precoz de la FAV, únicamente los niveles de albúmina resultaron significativos (más bajos en el grupo de pacientes con disfunción precoz pero dentro de la normalidad, 3,88 g/dl vs 4,04 g/dl en el grupo sin disfunción, $p = 0,036$). Aunque no resultaron significativas, los valores de prealbúmina presentaron una tendencia a ser inferiores en los pacientes con disfunción precoz de la FAV (27,37 mg/dl vs 30,75 mg/dl, $p = 0,071$), y sus valores de colesterol HDL superiores comparados con aquellos con ausencia de disfunción (48,85 mg/dl vs 43 mg/dl, $p = 0,119$), sin presentar el resto de variables bioquímicas o antropométricas diferencias estadísticamente significativas (aunque debemos remarcar que en el caso de la leptina hubo menos casos en el grupo con fracaso precoz, lo que limita su poder estadístico). Incluso al categorizar el IMC no hubo diferencias significativas entre los grupos.

Existen pocos trabajos en la literatura que analicen el papel de la obesidad en el fracaso de la FAV tras la introducción del mapeo vascular, la mayoría de ellos utilizando el IMC, indicando varios de ellos que los grados más importantes de obesidad ($IMC \geq 30 - 35 \text{ kg/m}^2$) conllevaban un peor pronóstico de supervivencia de la FAV(228-230), aunque ha habido algunos estudios que no han hallado esta relación(160), lo que concuerda con los hallazgos del presente estudio. En cuanto a los hallazgos relativos a la albúmina y prealbúmina, debemos recordar que la albúmina se halla relacionada con parámetros inflamatorios además de con la nutrición, y habiendo estudiado la inflamación de los pacientes en un apartado anterior se llegó a la conclusión que, pese a la presencia de algunas discrepancias probablemente debidas al método de medición, existía un cierto componente de disfunción endotelial e inflamación en nuestros pacientes, que no resultó significativo entre ambos grupos (con y sin disfunción precoz) (aunque esta interpretación debía ser cuidadosa debido a la novedad del método de medición molecular). Dado que el resto de marcadores nutricionales se halla dentro de la normalidad, podemos concluir que la mediana de niveles de albúmina ligeramente

descendidos respecto al grupo sin presencia de fracaso precoz puede deberse a un efecto secundario de procesos inflamatorios.

No hubo diferencias significativas en la presencia de síndrome metabólico entre aquellos pacientes que presentaron y no presentaron disfunción precoz del acceso. Como se señaló en la introducción, hay poca bibliografía que haya estudiado la relación entre la presencia de síndrome metabólico y fracaso de la FAV. El trabajo realizado por Protack y col. en 187 pacientes en HD, con una prevalencia de síndrome metabólico inferior a la detectada en el presente trabajo (61%) únicamente halló una mejor supervivencia **secundaria** el acceso en aquellos pacientes con ausencia de síndrome metabólico, pero no detectó diferencias en la supervivencia **primaria**(237), de forma similar al resultado de este estudio.

Como se mencionó en el apartado de Introducción, la leptina es una hormona de 167 aminoácidos secretada a nivel de los adipocitos, y cuyos niveles circulantes se corresponden a la cantidad de depósito de grasa presente(437, 438). Entre sus acciones se halla la inhibición de apetito, aunque se halla aumentada en la obesidad (probablemente por hiporespuesta a la acción de la misma)(437) y en los casos de ERC(439-441), pero también se halla implicada en procesos de calcificación vascular (transformación de células musculares lisas a osteoblastos)(442, 443), además de con la nutrición (relación con IMC y niveles de lípidos)(439, 443). En el caso del presente trabajo, los niveles de leptina se correlacionaron positivamente y de forma estadísticamente significativa con el perímetro abdominal ($r = 0,554$), el pliegue tricípital medio ($r = 0,552$) y el índice adiposo/muscular medio de la EESS ($r = 0,467$), en otras palabras, con marcadores de los depósitos de grasa, pero no se halló correlación con los valores lipídicos. Dado que la población a estudio presentaba tanto ERC avanzada como signos indirectos de depósitos lipídicos elevados (lo que incluía perímetro abdominal, pliegue tricípital medio, área muscular media de la EESS, índice adiposo/muscular medio de la EESS), es lógico que sus valores fueran elevados. Nuevamente no podemos realizar una comparación de niveles con otras fuentes bibliográficas debido a la novedad del método de medida. A diferencia del trabajo de Kim y col., donde se halló que altos niveles de leptina se asociaban con un mayor riesgo de falta de maduración de la FAV en 70 pacientes incidentes candidatos a FAV(313), no hubo relación estadísticamente significativa con el fracaso precoz del acceso vascular (55.218

pg/ml vs 39.679 pg/ml, $p = 0,762$), aunque debe tenerse en cuenta que se procesaron pocas muestras de pacientes afectados de dicho evento por los motivos anteriormente mencionados en otros apartados.

Nuevamente se repitió el análisis en la subpoblación de FAV radiocefálicas, al ser éstas las que presentaron mayor riesgo de fracaso precoz, nuevamente el único factor estadísticamente significativo fueron los valores de albúmina (3,89 g/dl en los pacientes afectados de disfunción precoz vs 4,07 g/dl en el resto, $p = 0,015$) por las mismas razones esgrimidas en el apartado anterior. Nuevamente los valores de prealbúmina (27,17 mg/dl vs 30,93 mg/dl, $p = 0,079$) y de colesterol HDL (50 mg/dl vs 41,7 mg/dl, $p = 0,056$) mostraron una tendencia no significativa a asociarse con el fracaso precoz de la FAV, pero además en el caso particular de las FAV radiocefálicas presentaron una tendencia no significativa a unos valores más elevados de colesterol LDL (102,7 mg/dl vs 79,5 mg/dl, $p = 0,092$), leptina (48.112,75 pg/ml vs 29.200,58 pg/ml, $p = 0,075$) e índice adiposo/muscular medio de EESS (6,26% vs 4,67%, $p = 0,085$) aquellos pacientes con disfunción precoz de la FAV. Este resultado concuerda con el trabajo mencionado anteriormente de Kim y col.(313), pero sólo en las FAV con **alto riesgo** de fracaso, así que es posible que el análisis realizado anteriormente no dispusiera de suficiente poder estadístico para detectar diferencias en el resto de casos. Estos niveles elevados de leptina se pueden relacionar con los niveles elevados de LDL, lo que ya ha sido mencionado en algunos trabajos(439), e índice adiposo/muscular, ya que todos ellos se relacionan con los depósitos grasos, lugar de producción de la leptina. Nuevamente la presencia de síndrome metabólico no influyo de manera significativa en la presencia de fracaso precoz de la FAV radiocefálica, como había sucedido al comparar su influencia entre todos los pacientes.

En referencia a la a la tendencia no significativa que aparecen al comparar ambos grupos de pacientes en relación a los niveles de colesterol HDL entre pacientes con y sin fracaso precoz del acceso (tanto en toda la población como en las FAV radiocefálicas), el autor no puede dar una explicación satisfactoria a por qué los niveles se hallan más elevados en aquellos pacientes que presentan un fracaso precoz de la FAV: 48,85 mg/dl v 43 mg/dl ($p = 0,119$) en el caso de todas las FAV, y 50 mg/dl vs 41,7 mg/dl ($p = 0,056$) en los pacientes con FAV **radiocefálica**. Esta diferencia no se debe a la toma de estatinas: niveles de HDL: 42,9 mg/dl vs 44,2

mg/dl ($p = 0,784$) entre aquellos pacientes con fracaso precoz y sin fracaso precoz que toman estatinas al comparar las medianas, y 42,9 mg/dl vs 43,9 mg/dl al comparar las medianas de los pacientes con y sin fracaso precoz de su FAV **radiocefálica** que toman estatinas. Probablemente exista otra variable que influya en los niveles de colesterol HDL, o bien se trate de una falsa asociación debida al muestreo, ya que las diferencias entre los niveles de colesterol HDL entre pacientes con y sin fracaso de su acceso vascular persisten en los pacientes que **no** toman estatinas, presentando valores **mayores** de HDL los pacientes con fracaso precoz de su FAV: 57 mg/dl vs 42,6 mg/dl ($p = 0,006$) al comparar las medianas de pacientes con y sin fracaso precoz que no toman estatinas, y 56,9 mg/dl vs 37,5 mg/dl ($p = 0,009$) al comparar las medianas de pacientes con y sin fracaso de su FAV **radiocefálica** que no toman estatinas.

La generación de modelos de regresión logística multivariable en dirección *backwards* para toda la muestra y para los pacientes con FAV radiocefálica mostró unos resultados divergentes: mientras que en la muestra únicamente quedó presente en el modelo los niveles de prealbúmina (OR 0,93, IC 95% 0,86 – 1,01) que no resultó estadísticamente significativa ($p = 0,066$), en el subgrupo de pacientes con FAV radiocefálica quedaron presentes en el modelo los niveles de colesterol HDL (OR 1,08, IC 95% 0,97 – 1,21) y el índice adiposo/muscular medio de las EESS (OR 2,22, IC 95% 1,12 – 4,39), siendo sólo esta última significativa ($p = 0,159$ y $p = 0,029$ respectivamente). Esta diferencia probablemente indica que, como se vio al comparar las diversas variables nutricionales en el grupo de FAV radiocefálicas, la supervivencia a corto plazo de este tipo de FAV puede verse más influido por parámetros nutricionales (en concreto la presencia de materia grasa, representada por los niveles de leptina y colesterol HDL y LDL, así como por el índice adiposo/muscular medio) que se diluye al incluir en la comparación las FAV de codo, al verse éstas menos influenciadas por las variables nutricionales.

Como resumen de este apartado, podemos decir que en la población seleccionada para este estudio las variables relacionadas con la nutrición escogidas para análisis presentan poca relación con el fracaso precoz de la FAV, tanto en general como en el grupo de FAV radiocefálicas. El estado nutricional de los pacientes ha sido difícil de comparar con el de una población de referencia, en el caso de población afecta de ERC por la casi nula publicación de estudios con parámetros antropométricos

que puedan servir de comparación, y en el caso de la población general por el hecho de que las últimas tablas antropométricas poblacionales datan de hace más de 20 años, por lo que los resultados obtenidos al comparar nuestra muestra con las mismas deben ser interpretados con cautela; dado que casi todos los parámetros antropométricos dieron como resultado que los pacientes se hallaban en los percentiles más superiores de las mencionadas tablas, se puede concluir que el cambio en los hábitos alimenticios y el aumento de la obesidad en la población comentado en la Introducción ha afectado también a la población de pacientes afectados de enfermedad renal crónica. Esta interpretación sería concordante con la elevada prevalencia de síndrome metabólico en nuestra muestra, un perímetro abdominal y un IMC elevados y unos niveles de leptina (que se correlacionan con el nivel de los depósitos grasos) también elevados.

9. ANÁLISIS MULTIVARIADO EN RELACIÓN A LA DISFUNCIÓN PRECOZ DEL ACCESO VASCULAR

De los dos submodelos posibles realizados con aquellas variables que presentaron resultado estadísticamente significativo o con valores de $p \leq 0,1$ en los anteriores apartados, el modelo más completo es el que incluye la presencia de insuficiencia cardíaca, diámetro de la arteria nutricia (corregido por el tipo de FAV creada), los niveles de fosfato y la presencia de calcificaciones a nivel de la arteria nutricia, siendo significativas únicamente las tres primeras variables.

Este modelo relaciona variables de morbilidad, de anatomía vascular y de calcificación, lo que enfatiza, como el autor ha intentado plasmar en el apartado de Introducción, la complejidad de la fisiopatología del fracaso de la FAV, puesto que comprende las comorbilidades presentes en el paciente (que pueden implicar la presencia de mecanismos fisiopatológicos adversos a la posible maduración de una FAV), la anatomía vascular del paciente (que puede ser más favorable o desfavorable para la creación de la FAV o, una vez creada, activar los mecanismos necesarios de remodelado) y la presencia de mecanismos de calcificación vascular de etiología multifactorial (secundarias a alteraciones del metabolismo óseomineral de la ERC, por lesiones vasculares previas de diverso origen, etc.).

10. ANÁLISIS DE FACTORES ASOCIADOS CON LA SUPERVIVENCIA EN RELACIÓN A LA DISFUNCIÓN DEL ACCESO VASCULAR (PRECOZ O TARDÍA)

Para terminar con la discusión, estudiaremos someramente variables incluidas en el presente trabajo que puedan hallarse relacionadas con la supervivencia de la FAV tanto a corto como a largo plazo. Dado que el presente trabajo no fue diseñado para analizar esta relación, las conclusiones que se presenten en este apartado pueden ser contradecidas por estudios mejor diseñados para analizar el objetivo mencionado. Además, dado que ciertas variables recogidas en el presente estudio pueden presentar cambios durante la evolución del paciente, utilizar los valores basales recogidos para realizar el análisis propuesto nos llevaría a error, por lo que sólo se han incluido variables con escaso o nulo cambio en el tiempo para realizar los análisis de supervivencia. En esta ocasión, no se procederá a estudiar por separado a la población con FAV radiocefálicas para evitar perder poder estadístico en un análisis ya de por sí limitado por las razones expuestas anteriormente.

Del análisis de variables tanto continuas como discretas, sólo las siguientes resultaron significativas en los análisis de supervivencia de Kaplan-Meier (variables discretas) o Cox (variables continuas): presencia de insuficiencia cardíaca (HR 2,37 con IC 95% 0,92 – 6,08, $p = 0,013$), presencia de calcificaciones en la arteria nutricia (HR 2,10 con IC 95% 1,05 – 4,18, $p = 0,016$), diámetro arterial (en mm) prequirúrgico medido utilizando mapeo vascular ecográfico (OR 0,47 con IC 95% 0,30 – 0,75, $p = 0,001$), diámetro venoso (en mm) prequirúrgico medido utilizando mapeo vascular ecográfico (OR 0,51 con IC 95% 0,32 – 0,81, $p = 0,002$) e índice de Kauppila (OR 1,06 con IC 95% 1,00 – 1,11, $p = 0,049$). Mostraron una tendencia no significativa a presentar un peor pronóstico el género femenino (HR 1,7 con IC 95% 0,89 – 3,25, $p = 0,083$) y el índice de Charlson (OR 1,13 con IC 95% 0,99 – 1,29, $p = 0,074$). Aunque el flujo de la futura arteria nutricia medido por ecografía mostró una tendencia a la significación, el autor decidió no incluirlo en el presente listado al considerar que el flujo depende del diámetro del vaso.

Nuevamente encontramos que la presencia de género femenino y de una elevada morbilidad (en forma de una alta puntuación en el índice de Charlson) como factores de riesgo de fracaso de la FAV (aunque en el presente estudio no

alcanzaron la significación): el género femenino multiplicaba por 1,7 la posibilidad de fracaso de la FAV, y por cada punto que aumente el índice de Charlson la probabilidad de disfunción de la FAV se multiplicaba por 1,13. Como se comentó extensamente en el apartado de la Introducción, los resultados de múltiples estudios que han analizado ambas variables en relación al fracaso o la supervivencia del acceso vascular son contradictorios, por lo que no repetiremos nuevamente la discusión. En cuanto a la insuficiencia cardíaca, que sí presentó un resultado estadísticamente significativo en relación a ser un factor de riesgo para la supervivencia del acceso vascular (su presencia multiplica por 2,37 veces la posibilidad de que la FAV presente disfunción a lo largo del seguimiento), se observó un resultado similar al estudiar los pacientes con y sin fracaso precoz, por lo que volvemos a esgrimir los argumentos que se mencionaron en el apartado 4.2 para explicar la asociación.

Hay que hacer hincapié en el hallazgo de variables relacionadas con la calcificación vascular en el análisis de supervivencia, resultando además ambas variables significativas: la presencia de calcificaciones en la futura arteria nutricia (su presencia multiplicaba por 2,1 la posibilidad de que la FAV disfuncione) y el índice de Kauppila (por cada punto de aumento en el índice, la posibilidad de aparición de una disfunción en la FAV se multiplicaba por 1,06). El hallazgo de estas variables, en opinión del autor, resalta nuevamente su importancia para la supervivencia de la FAV, ya que el análisis actual no sólo tiene en cuenta los fracasos precoces de la FAV, sino también los tardíos (aquellos que se producen > 60 días desde la creación del acceso), lo que podría sugerir que el papel de estas variables no sólo se limita a corto plazo. Este hecho tendría sentido al considerar la fisiopatología: la calcificación de la pared arterial puede provocar una constricción al flujo que llega a la vena, lo que puede dificultar en mayor o menor medida (según el flujo restante que recibe la vena) la aparición de mecanismos compensatorios que desencadenen la remodelación a nivel arterial y venoso. Según el grado de activación de estos mecanismos, la presencia de HNI puede aparecer de forma más precoz o tardía en la FAV. Recordemos nuevamente que el presente trabajo no se halla diseñado para evaluar específicamente la aparición de complicaciones a largo plazo, por lo que esta conclusión debe ser refrendada por estudios posteriores con un diseño más óptimo para evaluar esta asociación.

En el presente análisis, tanto el diámetro arterial como venoso resultaron significativos para la supervivencia de la FAV en forma de factores protectores: por cada mm de aumento en la arteria, la probabilidad de fracaso de la FAV se multiplicaba por 0,47, mientras que, por cada mm de aumento en el calibre venoso, la probabilidad de fracaso se multiplicaba por 0,51. Estos resultados son coincidentes con los estudios presentados en el apartado de Introducción ya que, a pesar de presentar discrepancias en cuanto al diámetro mínimo necesario (tanto arterial como venoso) para que una FAV pueda madurar, todos remarcaban la importancia tanto de diámetro arterial(134-138) como venoso(139-141) en lograr una FAV madura y adecuada para HD.

Finalmente, la inclusión de estas variables (significativas o con tendencia a la significación) en dos submodelos de supervivencia de Cox (hay que recordar que, ya que estamos usando datos del mapeo vascular, se han eliminado aquellos pacientes en los que el resultado del mapeo y la FAV creada no coincidieron, lo que resta poder estadístico al eliminar resultados del resto de variables que no tienen con el mapeo vascular, de ahí la separación en submodelos) presentó los siguientes resultados: como variables del mapeo ecográfico más importantes, resultaron significativas el diámetro arterial prequirúrgico medido por ecografía, multiplicando el riesgo de fracaso de la FAV por 0,44 ($p < 0,001$) y la presencia de calcificaciones en la arteria nutricia, que multiplicaban el riesgo de disfunción de la FAV por 2,56 en caso de hallarse presentes ($p = 0,008$); en cuanto al resto de variables, aunque tanto la presencia de insuficiencia cardíaca como el índice de Kauppila (ambos factores de riesgo al multiplicar la supervivencia de la FAV por 2,14 veces la presencia de insuficiencia cardíaca, y por 1,05 por cada punto de aumento del índice de Kauppila) no fueron eliminadas del modelo, ninguna de ambas resultó significativa ($p = 0,066$ y $p = 0,071$ respectivamente), probablemente por un tamaño muestral insuficiente, dado lo cerca que se hallaron de la significación.

En resumen, al incluir las disfunciones del acceso que se producen más allá de los 60 días de creación del mismo y estudiar qué factores escasamente modificables en el tiempo del paciente influyen en su supervivencia, los resultados fueron una variable cardiovascular (presencia de insuficiencia cardíaca), variables relacionadas con la anatomía vascular (diámetros vasculares arterial y venoso) y variables relacionadas con la calcificación vascular (presencia de calcificaciones en arteria nutricia e índice de Kauppila), siendo únicamente significativos el diámetro arterial previo a la creación de la FAV (en mm) como factor protector frente a la disfunción y la presencia de calcificaciones a nivel de la arteria nutricia como factor de riesgo en el modelo multivariable de supervivencia.

[CONCLUSIONES]

- 5.1. La prevalencia de disfunciones en el periodo de estudio del trabajo actual fue similar a la observada en otras publicaciones, tanto a nivel de todas las FAV como a nivel del grupo de FAV radiocefálicas.
- 5.2. Se observó una menor prevalencia de trombosis en el periodo posterior al de estudio (> 60 días), probablemente debido a la vigilancia periódica (tanto anatómica como de flujo) del acceso vascular durante el seguimiento, por lo es de la opinión del autor que sería deseable un programa de seguimiento periódico de aquellos pacientes a los que se les realiza una FAV pero no inician HD en un periodo de 2-3 meses, para aumentar el número de FAV útiles para HD.
- 5.3. La demografía de la muestra fue similar a la de la población de referencia, sin que ninguna de las variables demográficas o de comorbilidad, salvo la presencia de insuficiencia cardíaca, se asociase de forma significativa al fracaso precoz.
- 5.4. No se observaron relaciones significativas entre las diversas variables relacionadas con la anemia y su tratamiento y el fenómeno de estudio.
- 5.5. No se observaron asociaciones significativas entre el tratamiento farmacológico recibido por el paciente (antihipertensivos, estatinas, anticoagulantes, antiagregantes o análogos de la vitamina D) con el fracaso precoz de la FAV.
- 5.6. El diámetro arterial previo a la creación de la FAV fue la única variable relacionada con la anatomía vascular que presentó una asociación significativa con el fracaso precoz de la FAV radiocefálica.
- 5.7. Las moléculas inflamatorias y de disfunción endotelial recogidas en el presente estudio no se asociaron a la presencia de fracaso precoz de la FAV.
- 5.8. De todas las variables recogidas en el presente trabajo relacionadas con la calcificación vascular, únicamente los niveles de fosfato y de FGF-23, junto con la presencia de calcificaciones en la arteria candidata a la creación de la FAV detectadas por ecografía se relacionaron con la presencia de fracaso precoz del acceso.

- 5.9. En el grupo de FAV radiocefálicas, nuevamente los valores de fosfato y FGF-23 se relacionaron con el fracaso precoz, además de la presencia de un índice de Kauppila $\geq 4,5$; la presencia de calcificaciones arteriales detectadas por ecografía mostró únicamente una tendencia a la significación.
- 5.10. De los posibles factores implicados en la presencia de calcificaciones a nivel de las arterias musculares, únicamente los valores de OPG y un índice de Kauppila $\geq 4,5$ mostraron una asociación significativa con dicho fenómeno, asociándose únicamente el índice de Kauppila $\geq 4,5$ a la calcificación en el caso de FAV radiocefálicas.
- 5.11. En cuanto a la presencia de calcificaciones a nivel aórtico, evaluada mediante el índice de Kauppila, no hubo variables que se asociaran de forma significativa a su presencia.
- 5.12. Las variables nutricionales recogidas en el estudio mostraron una tendencia a la obesidad y al aumento de depósitos grasos en nuestra muestra, probablemente en relación al cambio en los hábitos alimentarios que se ha producido en la población general.
- 5.13. De las variables nutricionales estudiadas, únicamente los valores de albúmina se relacionaron con la presencia de fracaso precoz de la FAV, tanto en las FAV radiocefálicas como en conjunto.
- 5.14. Al analizar la supervivencia primaria durante todo el seguimiento (no sólo en los primeros 60 días) de las FAV, la presencia de insuficiencia cardíaca, la presencia de calcificaciones a nivel de la arteria nutricia, los diámetros vasculares arterial y venoso y el índice de Kauppila se asociaron significativamente a la supervivencia del acceso.
- 5.15. Como limitación, en el presente trabajo no se pudieron procesar todas las muestras moleculares inflamatorias, de disfunción endotelial y de calcificación vascular de los pacientes con FAV por problemas logísticos, por lo que existe una cierta falta de potencia estadística en dichas variables.

5.16. Como limitación, al no disponer del aparato al inicio del estudio, no se dispone de resultado del VOP y de morfología de onda de pulso en todos los pacientes con FAV, por lo que los resultados estadísticos de estas variables presentan una cierta falta de potencia.



[BIBLIOGRAFÍA]

1. National Kidney Foundation. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2013;84(3):1-163.
2. Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Kottgen A, Levey AS, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet.* 2013;382(9887):158-69.
3. Eknoyan G, Levin N. Clinical Practice Guidelines For Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. 2002.
4. James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet.* 2010;375(9722):1296-309.
5. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet.* 2013;382(9888):260-72.
6. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(11):2135-41.
7. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *Jama.* 1993;270(11):1339-43.
8. Krakauer H, Grauman JS, McMullan MR, Creede CC. The Recent U.S. Experience in the Treatment of End-Stage Renal Disease by Dialysis and Transplantation. *New England Journal of Medicine.* 1983;308(26):1558-63.
9. Organització Catalana de Trasplantaments. Registre de malalts renals de Catalunya. Servei Català de la Salut, Salut Dd; 2016.
10. Arrieta J. Evaluación económica del tratamiento sustitutivo renal (hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante) en España. *Nefrología.* 2010;1(Suppl Ext 1):37-47.
11. Parra Moncasi E, Arenas Jimenez MD, Alonso M, Martinez MF, Gamen Pardo A, Rebollo P, et al. Multicentre study of haemodialysis costs. *Nefrologia.* 2011;31(3):299-307.
12. Haas G. Versuche der Blutauswaschung am Lebenden mit Hilfe der Dialyse. *Klinische Wochenschrift.* 1925;4(1).
13. Quinton W, Dillard D, Scribner BH. Cannulation of blood vessels for prolonged hemodialysis. *Transactions - American Society for Artificial Internal Organs.* 1960;6:104-13.

14. Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, Hurwich BJ. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N Engl J Med.* 1966;275(20):1089-92.
15. Cascardo S, Acchiardo S, Beven E, Popowniak K, Nakamoto S, editors. Proximal arteriovenous fistulae for haemodialysis when radial arteries are unavailable. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*; 1970.
16. Dagher FJ, Gelber RL, Ramos EJ, Sadler JH. Basilic vein to brachial artery fistula: a new access for chronic hemodialysis. *Southern medical journal.* 1976;69(11):1438-40.
17. McCollum CN, Kester RC, Rajah SM, Learoyd P, Pepper M. Arterial graft maturation: the duration of thrombotic activity in Dacron aortobifemoral grafts measured by platelet and fibrinogen kinetics. *The British journal of surgery.* 1981;68(1):61-4.
18. Rivers SP, Scher LA, Sheehan EA, Lynn RA. Basilic vein transposition: an underused autologous alternative to prosthetic dialysis angioaccess. *Journal of Vascular Surgery.* 1993;18(3):391-7.
19. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macia J, Carreras J, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(3):487-97.
20. Gibson KD, Gillen DL, Caps MT, Kohler TR, Sherrard DJ, Stehman-Breen CO. Vascular access survival and incidence of revisions: a comparison of prosthetic grafts, simple autogenous fistulas, and venous transposition fistulas from the United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Study. *J Vasc Surg.* 2001;34(4):694-700.
21. Schild AF, Perez E, Gillaspie E, C. S, Livingstone I, Thibonnier A. Arteriovenous fistulae vs. arteriovenous grafts: a retrospective review of 1,700 consecutive vascular access vases. *J Vasc Access.* 2008;9:231-5.
22. Papanikolaou V, Papagiannis A, Vrochides D, Imvrios G, Gakis D, Fouzas I, et al. The natural history of vascular access for hemodialysis: a single center study of 2,422 patients. *Surgery.* 2009;145(3):272-9.
23. Vats HS. Complications of catheters: tunneled and nontunneled. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2012;19(3):188-94.

24. Ng YY, Hung YN, Wu SC, Ko PJ. Characteristics and 3-year mortality and infection rates among incident hemodialysis patients with a permanent catheter undergoing a first vascular access conversion. *Clin Exp Nephrol.* 2014;18(2):329-38.
25. Ravani P, Palmer SC, Oliver MJ, Quinn RR, MacRae JM, Tai DJ, et al. Associations between hemodialysis access type and clinical outcomes: a systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(3):465-73.
26. Roy-Chaudhury P, Lee T, Duncan H, El-Khatib M. Combining novel technologies with improved logistics to reduce hemodialysis vascular access dysfunction. *J Vasc Access.* 2009;10(1):1-4.
27. Leermakers JJ, Bode AS, Vaidya A, van der Sande FM, Evers SM, Tordoir JH. Cost-effectiveness of vascular access for haemodialysis: arteriovenous fistulas versus arteriovenous grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013;45(1):84-92.
28. Schon D, Blume SW, Niebauer K, Hollenbeak CS, de Lissovoy G. Increasing the use of arteriovenous fistula in hemodialysis: economic benefits and economic barriers. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(2):268-76.
29. Vascular Access Work Group. Clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis.* 2006;48 Suppl 1:S176-247.
30. Tordoir J, Canaud B, Haage P, Konner K, Basci A, Fouque D, et al. EBPG on Vascular Access. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22 Suppl 2(Suppl 2):ii88-117.
31. Sidawy AN, Spergel LM, Besarab A, Allon M, Jennings WC, Padberg FT, Jr., et al. The Society for Vascular Surgery: clinical practice guidelines for the surgical placement and maintenance of arteriovenous hemodialysis access. *J Vasc Surg.* 2008;48(Suppl 5):2S-25S.
32. Lok CE. Fistula first initiative: advantages and pitfalls. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(5):1043-53.
33. Torreggiani M, Scaramuzzi ML, Manini A, Castoldi F, Serpieri N, Maggi N, et al. Hemodialysis vascular access: everything you always wanted to know about it (but were afraid to ask). *J Nephrol.* 2013;26(5):836-47.
34. Lynch JR, Wasse H, Armistead NC, McClellan WM. Achieving the goal of the Fistula First breakthrough initiative for prevalent maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2011;57(1):78-89.
35. Feldman HI, Kobrin S, Wasserstein A. Hemodialysis Vascular Access Morbidity. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(4):523 - 35.

36. Allon M, Robbin ML. Increasing arteriovenous fistulas in hemodialysis patients: problems and solutions. *Kidney Int.* 2002;62(4):1109-24.
37. Lee T, Barker J, Allon M. Comparison of survival of upper arm arteriovenous fistulas and grafts after failed forearm fistula. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(6):1936-41.
38. Xue H, Lacson E, Jr., Wang W, Curhan GC, Brunelli SM. Choice of vascular access among incident hemodialysis patients: a decision and cost-utility analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(12):2289-96.
39. Allon M, Robbin ML. Resolved: Fistulas are preferred to grafts as initial vascular access for dialysis. *Con. J Am Soc Nephrol.* 2008;19(9):1632-3.
40. Allon M, Lok CE. Dialysis fistula or graft: the role for randomized clinical trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(12):2348-54.
41. Rosas SE, Feldman HI. Synthetic vascular hemodialysis access versus native arteriovenous fistula: a cost-utility analysis. *Ann Surg.* 2012;255(1):181-6.
42. Drew DA, Lok CE. Strategies for planning the optimal dialysis access for an individual patient. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014;23(3):314-20.
43. Lee T, Ullah A, Allon M, Succop P, El-Khatib M, Munda R, et al. Decreased cumulative access survival in arteriovenous fistulas requiring interventions to promote maturation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(3):575-81.
44. Kimball TA, Barz K, Dimond KR, Edwards JM, Nehler MR. Efficiency of the kidney disease outcomes quality initiative guidelines for preemptive vascular access in an academic setting. *J Vasc Surg.* 2011;54(3):760-5; discussion 5-6.
45. DeSilva RN, Patibandla BK, Vin Y, Narra A, Chawla V, Brown RS, et al. Fistula first is not always the best strategy for the elderly. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(8):1297-304.
46. Noordzij M, Jager KJ, van der Veer SN, Kramar R, VCollard F, Heaf JG, et al. Use of vascular access for haemodialysis in Europe: a report from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant.* 2014.
47. Lok CE, Foley R. Vascular access morbidity and mortality: trends of the last decade. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(7):1213-9.
48. Gomes A, Schmidt R, Wish J. Re-envisioning Fistula First in a patient-centered culture. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(10):1791-7.
49. O'Hare AM. Vascular access for hemodialysis in older adults: a "patient first" approach. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(8):1187-90.

50. Drew DA, Lok CE, Cohen JT, Wagner M, Tangri N, Weiner DE. Vascular access choice in incident hemodialysis patients: a decision analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(1):183-91.
51. Perl J, Wald R, McFarlane P, Bargman JM, Vonesh E, Na Y, et al. Hemodialysis Vascular Access Modifies the Association between Dialysis Modality and Survival. *J Am Soc Nephrol.* 2011(22):1113 - 21.
52. Astor BC, Eustace JA, Powe NR, Klag MJ, Fink NE, Coresh J, et al. Type of vascular access and survival among incident hemodialysis patients: the Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD (CHOICE) Study. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(5):1449-55.
53. Quinn RR, Ravani P. Fistula-first and catheter-last: fading certainties and growing doubts. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(4):727-30.
54. Roy-Chaudhury P, Kelly BS, Miller MA, Reaves A, Armstrong J, Nanayakkara N, et al. Venous neointimal hyperplasia in polytetrafluoroethylene dialysis grafts. *Kidney Int.* 2001;59(6):2325-34.
55. Van Tricht I, De Wachter D, Tordoir J, Verdonck P. Hemodynamics and Complications Encountered with Arteriovenous Fistulas and Grafts as Vascular Access for Hemodialysis: A Review. *Annals of biomedical engineering.* 2005;33(9):1142-57.
56. Roy-Chaudhury P, Kelly BS, Zhang J, Narayana A, Desai P, Melhem M, et al. Hemodialysis Vascular Access Dysfunction: From Pathophysiology to Novel Therapies. *Blood Purif.* 2003(21):99 -110.
57. Roy-Chaudhury P, Wang Y, Krishnamoorthy M, Zhang J, Banerjee R, Munda R, et al. Cellular phenotypes in human stenotic lesions from haemodialysis vascular access. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(9):2786-91.
58. Lee T, Roy-Chaudhury P. Advances and New Frontiers in the Pathophysiology of Venous Neointimal Hyperplasia and Dialysis Access Stenosis. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2009;16(5):329 - 38.
59. Liang M, Wang Y, Liang A, Mitch WE, Roy-Chaudhury P, Han G, et al. Migration of smooth muscle cells from the arterial anastomosis of arteriovenous fistulas requires Notch activation to form neointima. *Kidney Int.* 2015;88(3):490-502.
60. Kelly BS, Heffelfinger SC, Whiting JF, Miller MA, Reaves A, Armstrong J, et al. Aggressive venous neointimal hyperplasia in a pig model of arteriovenous graft stenosis. *Kidney Int.* 2002;62(6):2272-80.

61. Dixon BS. Why don't fistulas mature? *Kidney Int.* 2006;70:1413 - 22.
62. Dammers R, Tordoir JH, Kooman JP, Welten RJ, Hameleers JM, Kitslaar PJ, et al. The effect of flow changes on the arterial system proximal to an arteriovenous fistula for hemodialysis. *Ultrasound in medicine & biology.* 2005;31(10):1327-33.
63. Ene-Iordache B, Mosconi L, Antiga L, Bruno S, Anghileri A, Remuzzi G, et al. Radial artery remodeling in response to shear stress increase within arteriovenous fistula for hemodialysis access. *Endothelium-New York.* 2003;10(2):95-102.
64. Owens CD, Wake N, Kim JM, Hentschel D, Conte MS, Schanzer A. Endothelial function predicts positive arterial-venous fistula remodeling in subjects with stage IV and V chronic kidney disease. *J Vasc Access.* 2010;11(4):329-34.
65. Allon M, Greene T, Dember LM, Vita JA, Cheung AK, Hamburg NM, et al. Association between Preoperative Vascular Function and Postoperative Arteriovenous Fistula Development. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27.
66. Haruguchi H, Teraoka S. Intimal hyperplasia and hemodynamic factors in arterial bypass and arteriovenous grafts: a review. *J Artif Organs.* 2003;6(4):227-35.
67. Roy-Chaudhury P, Spergel LM, Besarab A, Asif A, Ravani P. Biology of arteriovenous fistula failure. *J Nephrol.* 2007;20(2):150-63.
68. Hammes M, Boghosian M, Cassel K, Watson S, Funaki B, Doshi T, et al. Increased Inlet Blood Flow Velocity Predicts Low Wall Shear Stress in the Cephalic Arch of Patients with Brachiocephalic Fistula Access. *PLoS One.* 2016;11(4):e0152873.
69. Roy-Chaudhury P, Lee TC. Vascular stenosis: biology and interventions. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension.* 2007;16:516 - 22.
70. Brahmabhatt A, Misra S. The Biology of Hemodialysis Vascular Access Failure. *Semin Intervent Radiol.* 2016;33(1):15-20.
71. Brahmabhatt A, Remuzzi A, Franzoni M, Misra S. The molecular mechanisms of hemodialysis vascular access failure. *Kidney Int.* 2016;89(2):303-16.
72. Krishnamoorthy M, Roy-Chaudhury P, Wang Y, Sinha Roy A, Zhang J, Khoury S, et al. Measurement of hemodynamic and anatomic parameters in a swine arteriovenous fistula model. *J Vasc Access.* 2008;9(1):28-34.
73. Krishnamoorthy MK, Banerjee RK, Wang Y, Zhang J, Roy AS, Khoury SF, et al. Hemodynamic wall shear stress profiles influence the magnitude and pattern of stenosis in a pig AV fistula. *Kidney Int.* 2008;74(11):1410-9.

74. Ene-Iordache B, Remuzzi A. Disturbed flow in radial-cephalic arteriovenous fistulae for haemodialysis: low and oscillating shear stress locates the sites of stenosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(1):358-68.
75. He Y, Terry CM, Nguyen C, Berceci SA, Shiu YT, Cheung AK. Serial analysis of lumen geometry and hemodynamics in human arteriovenous fistula for hemodialysis using magnetic resonance imaging and computational fluid dynamics. *Journal of biomechanics*. 2013;46(1):165-9.
76. Sigovan M, Rayz V, Gasper W, Alley HF, Owens CD, Saloner D. Vascular remodeling in autogenous arterio-venous fistulas by MRI and CFD. *Annals of biomedical engineering*. 2013;41(4):657-68.
77. Kim YO, Song HC, Yoon SA, Yang CW, Kim NI, Choi YJ, et al. Preexisting intimal hyperplasia of radial artery is associated with early failure of radiocephalic arteriovenous fistula in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(2):422-8.
78. Yevzlin AS, Chan MR, Becker YT, Roy-Chaudhury P, Lee T, Becker BN. "Venopathy" at work: recasting neointimal hyperplasia in a new light. *Transl Res*. 2010;156(4):216-25.
79. Lee T, Chauhan V, Krishnamoorthy M, Wang Y, Arend L, Mistry MJ, et al. Severe venous neointimal hyperplasia prior to dialysis access surgery. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(7):2264-70.
80. Tabbara M, Duque JC, Martinez L, Escobar LA, Wu W, Pan Y, et al. Pre-existing and Postoperative Intimal Hyperplasia and Arteriovenous Fistula Outcomes. *Am J Kidney Dis*. 2016.
81. Lee T, Wang Y, Arend L, Cornea V, Campos B, Munda R, et al. Comparative analysis of cellular phenotypes within the neointima from vein segments collected prior to vascular access surgery and stenotic arteriovenous dialysis accesses. *Semin Dial*. 2014;27(3):303-9.
82. McGah PM, Leotta DF, Beach KW, Eugene Zierler R, Aliseda A. Incomplete restoration of homeostatic shear stress within arteriovenous fistulae. *Journal of biomechanical engineering*. 2013;135(1):011005.
83. Ene-Iordache B, Cattaneo L, Dubini G, Remuzzi A. Effect of anastomosis angle on the localization of disturbed flow in 'side-to-end' fistulae for haemodialysis access. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(4):997-1005.

84. Sivananthan G, Menashe L, Halin NJ. Cephalic arch stenosis in dialysis patients: review of clinical relevance, anatomy, current theories on etiology and management. *J Vasc Access*. 2014;15(3):157-62.
85. Beaulieu MC, Gabana C, Rose C, MacDonald PS, Clement J, Kiaii M. Stenosis at the area of transposition - an under-recognized complication of transposed brachio basilic fistulas. *J Vasc Access*. 2007;8(4):268-74.
86. Krishnamoorthy MK, Banerjee RK, Wang Y, Choe AK, Rigger D, Roy-Chaudhury P. Anatomic configuration affects the flow rate and diameter of porcine arteriovenous fistulae. *Kidney Int*. 2012;81(8):745-50.
87. Rajabi-Jagahrgh E, Krishnamoorthy MK, Wang Y, Choe A, Roy-Chaudhury P, Banerjee RK. Influence of temporal variation in wall shear stress on intima-media thickening in arteriovenous fistulae. *Semin Dial*. 2013;26(4):511-9.
88. Mina A. Hemodialysis vascular access dysfunction: molecular mechanism and treatment. *Therapeutic apheresis and dialysis*. 2012;16(4):321 - 7.
89. Lee T, Somarathna M, Hura A, Wang Y, Campos B, Arend L, et al. Natural history of venous morphologic changes in dialysis access stenosis. *J Vasc Access*. 2014;15(4):298-305.
90. Kokubo T, Ishikawa N, Uchida H, Chasnoff SE, Xie X, Mathew S, et al. CKD accelerates development of neointimal hyperplasia in arteriovenous fistulas. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(6):1236-45.
91. Liang A, Wang Y, Han G, Truong L, Cheng J. Chronic kidney disease accelerates endothelial barrier dysfunction in a mouse model of an arteriovenous fistula. *American journal of physiology Renal physiology*. 2013;304(12):F1413-20.
92. Juncos JP, Grande JP, Kang L, Ackerman AW, Croatt AJ, Katusic ZS, et al. MCP-1 contributes to arteriovenous fistula failure. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(1):43-8.
93. Lee T. Novel Paradigms for Dialysis Vascular Access: Downstream Vascular Biology—Is There a Final Common Pathway? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013(8):2194 - 201.
94. Rotmans JJ, Heyligers JM, Verhagen HJ, Velema E, Nagtegaal MM, de Kleijn DP, et al. In vivo cell seeding with anti-CD34 antibodies successfully accelerates endothelialization but stimulates intimal hyperplasia in porcine arteriovenous expanded polytetrafluoroethylene grafts. *Circulation*. 2005;112(1):12-8.

95. Wu CC, Huang PH, Lai CL, Leu HB, Chen JW, Lin SJ. The impact of endothelial progenitor cells on restenosis after percutaneous angioplasty of hemodialysis vascular access. *PLoS One*. 2014;9(6):e101058.
96. Campos B, Lee T, Roy-Chaudhury P. Arteriovenous fistula failure: is there a role for epigenetic regulation? *Semin Nephrol*. 2013;33(4):400-6.
97. Kirmizis D, Chatzidimitriou D, Chatzopoulou F, Tzimagiorgis G, Malisiovas N, Papagianni A. Vascular access malfunction: towards a more genecentric view. *Clin Nephrol*. 2013;80(5):370-6.
98. Sung SA, Ko GJ, Jo SK, Cho WY, Kim HK, Lee SY. Interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in vascular access failure in patients on hemodialysis: preliminary data in Korea. *J Korean Med Sci*. 2008;23(1):89-93.
99. Heine GH, Ulrich C, Sester U, Sester M, Kohler H, Girndt M. Transforming growth factor beta1 genotype polymorphisms determine AV fistula patency in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2003;64(3):1101-7.
100. Fukasawa M, Matsushita K, Kamiyama M, Mikami Y, Araki I, Yamagata Z, et al. The methyltetrahydrofolate reductase C677T point mutation is a risk factor for vascular access thrombosis in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(3):637-42.
101. Motwani JG, Topol EJ. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition, and prevention. *Circulation*. 1998;97(9):916-31.
102. Kim Y, Jeong SJ, Lee HS, Kim EJ, Song YR, Kim SG, et al. Polymorphism in the promoter region of the klotho gene (G-395A) is associated with early dysfunction in vascular access in hemodialysis patients. *Korean J Intern Med*. 2008;23(4):201-7.
103. Lin CC, Yang WC, Lin SJ, Chen TW, Lee WS, Chang CF, et al. Length polymorphism in heme oxygenase-1 is associated with arteriovenous fistula patency in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2006;69(1):165-72.
104. Lin CC, Yang WC, Chung MY, Lee PC. Functional polymorphisms in matrix metalloproteinases-1, -3, -9 are associated with arteriovenous fistula patency in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(10):1805-14.
105. Verschuren JJ, Ocak G, Dekker FW, Rabelink TJ, Jukema JW, Rotmans JI. Candidate gene analysis of arteriovenous fistula failure in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(8):1358-66.

106. Remuzzi A, Ene-Iodache B. Novel Paradigms for Dialysis Vascular Access: Upstream Hemodynamics and Vascular Remodeling in Dialysis Access Stenosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:2186 - 93.
107. Kalman PG, Pope M, Bhola C, Richardson R, Sniderman KW. A practical approach to vascular access for hemodialysis and predictors of success. *J Vasc Surg.* 1999;30(4):727-33.
108. Ravani P, Barrett B, Mandolfo S, Brunori G, Cancarini G, Imbasciati E, et al. Factors associated with unsuccessful utilization and early failure of the arterio-venous fistula for hemodialysis. *J Nephrol.* 2005;18(2):188-96.
109. Wang W, Murphy B, Yilmaz S, Tonelli M, Macrae J, Manns BJ. Comorbidities do not influence primary fistula success in incident hemodialysis patients: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(1):78-84.
110. Weale AR, Bevis P, Neary WD, Boyes S, Morgan JD, Lear PA, et al. Radiocephalic and brachiocephalic arteriovenous fistula outcomes in the elderly. *J Vasc Surg.* 2008;47(1):144-50.
111. Morsy M, Betal D, Nelson S, Malette H, Whitmore A, Chemla E. Pre-emptive angioaccess for haemodialysis in the elderly. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(11):3666-70.
112. Vachharajani TJ, Moossavi S, Jordan JR, Vachharajani V, Freedman BI, Burkart JM. Re-evaluating the Fistula First Initiative in Octogenarians on Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(7):1663-7.
113. Renaud CJ, Pei JH, Lee EJ, Robless PA, Vathsala A. Comparative outcomes of primary autogenous fistulas in elderly, multiethnic Asian hemodialysis patients. *J Vasc Surg.* 2012;56(2):433-9.
114. Borzumati M, Funaro L, Mancini E, Resentini V, Baroni A. Survival and complications of arteriovenous fistula dialysis access in an elderly population. *J Vasc Access.* 2013;14(4):330-4.
115. Watorek E, Golebiowski T, Kusztal M, Letachowicz K, Letachowicz W, Augustyniak Bartosik H, et al. Creation of arteriovenous fistulae for hemodialysis in octogenarians. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis.* 2014;18(1):113-7.
116. Bashar K, Zafar A, Elsheikh S, Healy DA, Clarke-Moloney M, Casserly L, et al. Predictive parameters of arteriovenous fistula functional maturation in a population of patients with end-stage renal disease. *PLoS One.* 2015;10(3):e0119958.

117. Feldman HI, Joffe M, Rosas SE, Burns JE, Knauss J, Brayman K. Predictors of successful arteriovenous fistula maturation. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(5):1000-12.
118. Ravani P, Brunori G, Mandolfo S, Cancarini G, Imbasciati E, Marcelli D, et al. Cardiovascular comorbidity and late referral impact arteriovenous fistula survival: a prospective multicenter study. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(1):204-9.
119. Lok CE, Allon M, Moist L, Oliver MJ, Shah H, Zimmerman D. Risk equation determining unsuccessful cannulation events and failure to maturation in arteriovenous fistulas (REDUCE FTM I). *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(11):3204-12.
120. Lazarides MK, Georgiadis GS, Antoniou GA, Staramos DN. A meta-analysis of dialysis access outcome in elderly patients. *J Vasc Surg.* 2007;45(2):420-6.
121. Richardson AI, 2nd, Leake A, Schmieder GC, Biuckians A, Stokes GK, Panneton JM, et al. Should fistulas really be first in the elderly patient? *J Vasc Access.* 2009;10(3):199-202.
122. Bosanquet DC, Rubasingham J, Imam M, Woolgar JD, Davies CG. Predicting outcomes in native AV forearm radio-cephalic fistulae; the CAVeA2T2 scoring system. *J Vasc Access.* 2014;0(0):0.
123. Lilly MP, Lynch JR, Wish JB, Huff ED, Chen SC, Armistead NC, et al. Prevalence of arteriovenous fistulas in incident hemodialysis patients: correlation with patient factors that may be associated with maturation failure. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(4):541-9.
124. Olsha O, Hijazi J, Goldin I, Shemesh D. Vascular access in hemodialysis patients older than 80 years. *J Vasc Surg.* 2015;61(1):177-83.
125. O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, Bacchetti P, Garg AX, Kaufman JS, et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(10):2758-65.
126. Xi W, MacNab J, Lok CE, Lee TC, Maya ID, Mokrzycki MH, et al. Who should be referred for a fistula? A survey of nephrologists. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(8):2644-51.
127. Lee T, Thamer M, Zhang Y, Zhang Q, Allon M. Outcomes of Elderly Patients after Predialysis Vascular Access Creation. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26.
128. Miller CD, Robbin ML, Allon M. Gender differences in outcomes of arteriovenous fistulas in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2003;63(1):346 - 52.

129. Hernandez T, Saudan P, Berney T, Merminod T, Bednarkiewicz M, Martin PY. Risk factors for early failure of native arteriovenous fistulas. *Nephron Clin Pract.* 2005;101(1):c39-44.
130. Hod T, Patibandla BK, Vin Y, Brown RS, Goldfarb-Rumyantzev AS. Arteriovenous fistula placement in the elderly: when is the optimal time? *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(2):448-56.
131. Caplin N, Sedlacek M, Teodorescu V, Falk A, Uribarri J. Venous access: women are equal. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(2):429-32.
132. Sedlacek M, Teodorescu V, Falk A, Vassalotti JA, Uribarri J. Hemodialysis access placement with preoperative noninvasive vascular mapping: comparison between patients with and without diabetes. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(3):560 - 4.
133. Masengu A, Maxwell AP, Hanko JB. Investigating clinical predictors of arteriovenous fistula functional patency in a European cohort. *Clin Kidney J.* 2016;9(1):142-7.
134. Malovrh M. Non-invasive evaluation of vessels by duplex sonography prior to construction of arteriovenous fistulas for haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(1):125-9.
135. Wong V, Ward R, Taylor J, Selvakumar S, How TV, Bakran A. Factors associated with early failure of arteriovenous fistulae for haemodialysis access. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 1996;12(2):207-13.
136. Parmar J, Aslam M, Standfield N. Pre-operative radial arterial diameter predicts early failure of arteriovenous fistula (AVF) for haemodialysis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2007;33(1):113-5.
137. Schinstock CA, Albright RC, Williams AW, Dillon JJ, Bergstralh EJ, Jenson BM, et al. Outcomes of arteriovenous fistula creation after the Fistula First Initiative. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(8):1996-2002.
138. Nakata J, Io H, Watanabe T, Sasaki Y, Makita Y, Aoki T, et al. Impact of preoperative ultrasonography findings on the patency rate of vascular access in Japanese hemodialysis patients. *Springerplus.* 2016;5:462.
139. Mendes RR, Farber MA, Marston WA, Dinwiddie LC, Keagy BA, Burnham SJ. Prediction of wrist arteriovenous fistula maturation with preoperative vein mapping with ultrasonography. *Journal of Vascular Surgery.* 2002;36(3):460-3.

140. Dageforde LA, Harms KA, Feurer ID, Shaffer D. Increased minimum vein diameter on preoperative mapping with duplex ultrasound is associated with arteriovenous fistula maturation and secondary patency. *J Vasc Surg.* 2015;61(1):170-6.
141. Glass C, Johansson M, DiGragio W, Illig KA. A Meta-analysis of Preoperative Duplex Ultrasound Vessel Diameters for Successful Radiocephalic Fistula Placement. *Journal for Vascular Ultrasound.* 2009;33(2):65-8.
142. Kordzadeh A, Chung J, Panayiotopoulos YP. Cephalic vein and radial artery diameter in formation of radiocephalic arteriovenous fistula: a systematic review. *J Vasc Access.* 2015;16(6):506-11.
143. Silva MB, Jr., Hobson RW, 2nd, Pappas PJ, Jamil Z, Araki CT, Goldberg MC, et al. A strategy for increasing use of autogenous hemodialysis access procedures: impact of preoperative noninvasive evaluation. *J Vasc Surg.* 1998;27(2):302-7; discussion 7-8.
144. Allon M, Lockhart ME, Lilly RZ, Gallichio MH, Young CJ, Barker J, et al. Effect of preoperative sonographic mapping on vascular access outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2001;60(5):2013-20.
145. Kakkos SK, Haddad GK, Stephanou A, Haddad JA, Shepard AS. Routine preoperative venous and arterial mapping increases both, construction and maturation rate of upper arm autogenous arteriovenous fistulae. *Vasc Endovascular Surg.* 2011;45(2):135-41.
146. Ilhan G, Esi E, Bozok S, Yurekli I, Ozpak B, Ozelci A, et al. The clinical utility of vascular mapping with Doppler ultrasound prior to arteriovenous fistula construction for hemodialysis access. *J Vasc Access.* 2013;14(1):83-8.
147. Robbin ML, Gallichio MH, Deierhoi MH, Young CJ, Weber TM, Allon M. US vascular mapping before hemodialysis access placement. *Radiology.* 2000;217(1):83-8.
148. Mihmanli I, Besirli K, Kurugoglu S, Atakir K, Haider S, Ogut G, et al. Cephalic vein and hemodialysis fistula: surgeon's observation versus color Doppler ultrasonographic findings. *J Ultrasound Med.* 2001;20(3):217-22.
149. Malovrh M. Native arteriovenous fistula: preoperative evaluation. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(6):1218-25.
150. Karakayali F, Ekici Y, Gorur SK, Arat Z, Boyvat F, Karakayali H, et al. The value of preoperative vascular imaging in the selection and success of hemodialysis access. *Ann Vasc Surg.* 2007;21(4):481-9.

151. Patel ST, Hughes J, Mills JL, Sr. Failure of arteriovenous fistula maturation: an unintended consequence of exceeding dialysis outcome quality Initiative guidelines for hemodialysis access. *J Vasc Surg.* 2003;38(3):439-45; discussion 45.
152. Ives CL, Akoh JA, George J, Vaughan-Huxley E, Lawson H. Pre-operative vessel mapping and early post-operative surveillance duplex scanning of arteriovenous fistulae. *J Vasc Access.* 2009;10(1):37-42.
153. Lauvao LS, Ihnat DM, Goshima KR, Chavez L, Gruessner AC, Mills JL, Sr. Vein diameter is the major predictor of fistula maturation. *J Vasc Surg.* 2009;49(6):1499-504.
154. Wong CS, McNicholas N, Healy D, Clarke-Moloney M, Coffey JC, Grace PA, et al. A systematic review of preoperative duplex ultrasonography and arteriovenous fistula formation. *J Vasc Surg.* 2013;57(4):1129-33.
155. Bashar K, Clarke-Moloney M, Walsh SR. Pre-operative ultrasonography and arteriovenous fistulae maturation. *J Vasc Access.* 2014;15 Suppl 7:S60-3.
156. Nursal TZ, Oguzkurt L, Tercan F, Torer N, Noyan T, Karakayali H, et al. Is routine preoperative ultrasonographic mapping for arteriovenous fistula creation necessary in patients with favorable physical examination findings? Results of a randomized controlled trial. *World J Surg.* 2006;30(6):1100-7.
157. Smith GE, Barnes R, Chetter IC. Randomized clinical trial of selective versus routine preoperative duplex ultrasound imaging before arteriovenous fistula surgery. *The British journal of surgery.* 2014;101(5):469-74.
158. Han A, Min SK, Kim MS, Joo KW, Kim J, Ha J, et al. A Prospective, Randomized Trial of Routine Duplex Ultrasound Surveillance on Arteriovenous Fistula Maturation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016.
159. Sheth RD, Brandt ML, Brewer ED, Nuchtern JG, Kale AS, Goldstein SL. Permanent hemodialysis vascular access survival in children and adolescents with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2002;62(5):1864-9.
160. Kheda MF, Brenner LE, Patel MJ, Wynn JJ, White JJ, Prisant LM, et al. Influence of arterial elasticity and vessel dilatation on arteriovenous fistula maturation: a prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(2):525-31.
161. Johnson CP, Zhu YR, Matt C, Pelz C, Roza AM, Adams MB. Prognostic value of intraoperative blood flow measurements in vascular access surgery. *Surgery.* 1998;124(4):729-37; discussion 37-8.

162. Won T, Jang JW, Lee S, Han JJ, Park YS, Ahn JH. Effects of intraoperative blood flow on the early patency of radiocephalic fistulas. *Ann Vasc Surg.* 2000;14(5):468-72.
163. Saucy F, Haesler E, Haller C, Deglise S, Teta D, Corpataux JM. Is intra-operative blood flow predictive for early failure of radiocephalic arteriovenous fistula? *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(3):862-7.
164. Peterson WJ, Barker J, Allon M. Disparities in fistula maturation persist despite preoperative vascular mapping. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(2):437-41.
165. Lockhart ME, Robbin ML, Fineberg NS, Wells CG, Allon M. Cephalic vein measurement before forearm fistula creation: does use of a tourniquet to meet the venous diameter threshold increase the number of usable fistulas? *J Ultrasound Med.* 2006;25(12):1541-5.
166. van der Linden J, Lameris TW, van den Meiracker AH, de Smet AA, Blankestijn PJ, van den Dorpel MA. Forearm venous distensibility predicts successful arteriovenous fistula. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(6):1013-9.
167. Fila B, Lovcic V, Sonicki Z, Magas S, Sudar-Magas Z, Malovrh M. Vein diameter after intraoperative dilatation with vessel probes as a predictor of success of hemodialysis arteriovenous fistulas. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research.* 2014;20:191-8.
168. Kim YO, Choi YJ, Kim JI, Kim YS, Kim BS, Park CW, et al. The impact of intima-media thickness of radial artery on early failure of radiocephalic arteriovenous fistula in hemodialysis patients. *J Korean Med Sci.* 2006;21(2):284-9.
169. Ku YM, Kim YO, Kim JI, Choi YJ, Yoon SA, Kim YS, et al. Ultrasonographic measurement of intima-media thickness of radial artery in pre-dialysis uraemic patients: comparison with histological examination. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(3):715-20.
170. Allon M, Litovsky S, Young CJ, Deierhoi MH, Goodman J, Hanaway M, et al. Medial fibrosis, vascular calcification, intimal hyperplasia, and arteriovenous fistula maturation. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(3):437-43.
171. Shiu YT, Litovsky SH, Cheung AK, Pike DB, Tey JC, Zhang Y, et al. Preoperative Vascular Medial Fibrosis and Arteriovenous Fistula Development. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(9):1615-23.

172. Allon M, Robbin ML, Young CJ, Deierhoi MH, Goodman J, Hanaway M, et al. Preoperative venous intimal hyperplasia, postoperative arteriovenous fistula stenosis, and clinical fistula outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(10):1750-5.
173. Konner K, Lomonte C, Basile C. Placing a primary arteriovenous fistula that works--more or less known aspects, new ideas. *Nephrol Dial Transplant* 2013. p. 781-4.
174. Bourquelot P, Cussenot O, Corbi P, Pillion G, Gagnadoux MF, Bensman A, et al. Microsurgical creation and follow-up of arteriovenous fistulae for chronic haemodialysis in children. *Pediatr Nephrol*. 1990;4(2):156-9.
175. Bourquelot P. Vascular access in children: the importance of microsurgery for creation of autologous arteriovenous fistulae. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006;32(6):696-700.
176. Pirozzi N, Apponi F, Napoletano AM, Luciani R, Pirozzi V, Pugliese F. Microsurgery and preventive haemostasis for autogenous radial-cephalic direct wrist access in adult patients with radial artery internal diameter below 1.6 mm. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(2):520-5.
177. Horer TM, Skoog P, Quell R, Nilsson KF, Larzon T, Souza DR. No-touch technique for radiocephalic arteriovenous fistula--surgical technique and preliminary results. *J Vasc Access*. 2016;17(1):6-12.
178. Aitken E, Jackson A, Kearns R, Steven M, Kinsella J, Clancy M, et al. Effect of regional versus local anaesthesia on outcome after arteriovenous fistula creation: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016.
179. Basile C, Lomonte C. The operating surgeon is the major determinant for a successful arteriovenous fistula maturation. *Kidney Int*. 2007;72(6):772.
180. Goodkin DA, Pisoni RL, Locatelli F, Port FK, Saran R. Hemodialysis vascular access training and practices are key to improved access outcomes. *Am J Kidney Dis*. 2010;56(6):1032-42.
181. Prischl FC, Kirchgatterer A, Brandstatter E, Wallner M, Baldinger C, Roithinger FX, et al. Parameters of prognostic relevance to the patency of vascular access in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1995;6(6):1613-8.
182. Miller PE, Tolwani A, Luscly CP, Deierhoi MH, Bailey R, Redden DT, et al. Predictors of adequacy of arteriovenous fistulas in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1999;56:275 - 80.

183. O'Hare AM, Dudley RA, Hynes DM, McCulloch CE, Navarro D, Colin P, et al. Impact of surgeon and surgical center characteristics on choice of permanent vascular access. *Kidney Int.* 2003;64(2):681-9.
184. Weale AR, Barwell J, Chant H, Lear PA, Mitchell DC. The impact of training on outcomes in primary vascular access surgery. *Annals of the Royal College of Surgeons of England.* 2004;86(4):275-80.
185. Gundevia Z, Whalley H, Ferring M, Claridge M, Smith S, Wilmink T. Effect of operating surgeon on outcome of arteriovenous fistula formation. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008;35(5):614-8.
186. Barnes R, Smith GE, Chetter IC. A prospective observational study to assess the impact of operator seniority on outcome following arteriovenous fistula formation. *J Vasc Access.* 2015;16(5):372-6.
187. Farber A, Imrey PB, Huber TS, Kaufman JM, Kraiss LW, Larive B, et al. Multiple preoperative and intraoperative factors predict early fistula thrombosis in the Hemodialysis Fistula Maturation Study. *J Vasc Surg.* 2016;63(1):163-70 e6.
188. Kanbay M, Afsar B, Gusbeth-Tatomir P, Covic A. Arterial stiffness in dialysis patients: where are we now? *International urology and nephrology.* 2010;42(3):741-52.
189. London GM, Marchais SJ, Safar ME, Genest AF, Guerin AP, Metivier F, et al. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int.* 1990;37(1):137-42.
190. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(7):1014-21.
191. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation.* 1999;99(18):2434-9.
192. Konings CJ, Dammers R, Rensma PL, Kooman JP, Hoeks AP, Kornet L, et al. Arterial wall properties in patients with renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(6):1206-12.
193. Sorace AG, Robbin ML, Umphrey H, Abts CA, Berry JL, Lockhart ME, et al. Ultrasound measurement of brachial artery elasticity prior to hemodialysis access placement: a pilot study. *J Ultrasound Med.* 2012;31(10):1581-8.

194. Kopec G, Podolec P, Podolec J, Rubis P, Zmudka K, Tracz W. Atherosclerosis progression affects the relationship between endothelial function and aortic stiffness. *Atherosclerosis*. 2009;204(1):250-4.
195. Wang MC, Tsai WC, Chen JY, Huang JJ. Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(3):494-501.
196. Briet M, Bozec E, Laurent S, Fassot C, London GM, Jacquot C, et al. Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2006;69(2):350-7.
197. Wang N, Yang J, Yu X, Hu J, Xing C, Ju X, et al. Radial artery calcification in end-stage renal disease patients is associated with deposition of osteopontin and diminished expression of alpha-smooth muscle actin. *Nephrology (Carlton, Vic)*. 2008;13(5):367-75.
198. Persic V, Ponikvar R, Buturovic-Ponikvar J. Preoperative ultrasonographic mapping of blood vessels before arteriovenous fistula construction in elderly patients with end-stage renal disease. *Ther Apher Dial*. 2009;13(4):334-9.
199. Floege J, Ketteler M. Vascular calcification in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19 Suppl 5:V59-66.
200. Schlieper G, Kruger T, Djuric Z, Damjanovic T, Markovic N, Schurgers LJ, et al. Vascular access calcification predicts mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2008;74(12):1582-7.
201. Talib A, Nakagawa N, Saito E, Matsuki M, Kobayashi M, Akasaka K, et al. The balance of fetuin-A and osteoprotegerin is independently associated with diastolic dysfunction in hemodialysis patients. *Hypertens Res*. 2012;35(4):426-33.
202. Aoki A, Murata M, Asano T, Ikoma A, Sasaki M, Saito T, et al. Association of serum osteoprotegerin with vascular calcification in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:11.
203. Jung CH, Kim BY, Kim CH, Kang SK, Jung SH, Mok JO. Associations of serum fetuin-A levels with insulin resistance and vascular complications in patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2013;10(5):459-67.
204. Kim HR, Kim SH, Han MJ, Yoon YS, Oh DJ. The ratio of osteoprotegerin to fetuin-a is independently associated with vascular stiffness in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract*. 2013;123(3-4):165-72.

205. Kim HR, Kim HK, Oh DJ. Serum osteoprotegerin level is associated with degree of arteriovenous fistula stenosis in patients with hemodialysis. *Clin Nephrol.* 2013;80(5):322-7.
206. Hsu JJ, Katz R, Ix JH, de Boer IH, Kestenbaum B, Shlipak MG. Association of fibroblast growth factor-23 with arterial stiffness in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(11):2099-105.
207. Rosenberg JE, Astor BC, Deluca HF, Yevzlin AS. The association of mineral metabolism with vascular access patency. *J Vasc Access.* 2016:0.
208. Allon M, Robbin ML, Umphrey HR, Young CJ, Deierhoi MH, Goodman J, et al. Preoperative Arterial Microcalcification and Clinical Outcomes of Arteriovenous Fistulas for Hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(1):84-90.
209. Kim HG, Park SC, Lee SL, Shin OR, Yoon SA, Yang CW, et al. Arterial microcalcification of vascular access is associated with aortic arch calcification and arterial stiffness in hemodialysis patients. *Semin Dial.* 2013;26(2):216-22.
210. Georgiadis GS, Georgakarakos EI, Antoniou GA, Panagoutsos S, Argyriou C, Mourvati E, et al. Correlation of pre-existing radial artery macrocalcifications with late patency of primary radiocephalic fistulas in diabetic hemodialysis patients. *J Vasc Surg.* 2014;60(2):462-70.
211. Jankovic A, Damjanovic T, Djuric Z, Marinkovic J, Schlieper G, Tosic-Dragovic J, et al. Impact of vascular calcifications on arteriovenous fistula survival in hemodialysis patients: a five-year follow-up. *Nephron.* 2015;129(4):247-52.
212. Choi SJ, Yoon HE, Kim YS, Yoon SA, Yang CW, Kim YS, et al. Pre-existing Arterial Micro-Calcification Predicts Primary Unassisted Arteriovenous Fistula Failure in Incident Hemodialysis Patients. *Semin Dial.* 2015;28(6):665-9.
213. Lee T, Safdar N, Mistry MJ, Wang Y, Chauhan V, Campos B, et al. Preexisting venous calcification prior to dialysis vascular access surgery. *Semin Dial.* 2012;25(5):592-5.
214. Braam LA, Hoeks AP, Brouns F, Hamulyak K, Gerichhausen MJ, Vermeer C. Beneficial effects of vitamins D and K on the elastic properties of the vessel wall in postmenopausal women: a follow-up study. *Thrombosis and haemostasis.* 2004;91(2):373-80.
215. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med.* 2008;168(15):1629-37.

216. Chitalia N, Recio-Mayoral A, Kaski JC, Banerjee D. Vitamin D deficiency and endothelial dysfunction in non-dialysis chronic kidney disease patients. *Atherosclerosis*. 2012;220(1):265-8.
217. Luo Q, Wang LL, Gao YH. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and arterial stiffness in non-dialysis-dependent CKD. *European journal of clinical nutrition*. 2016;70(2):274-6.
218. Chitalia N, Ismail T, Tooth L, Boa F, Hampson G, Goldsmith D, et al. Impact of vitamin D supplementation on arterial vasomotion, stiffness and endothelial biomarkers in chronic kidney disease patients. *PLoS One*. 2014;9(3):e91363.
219. Walker JP, Hiramoto JS, Gasper WJ, Auyang P, Conte MS, Rapp JH, et al. Vitamin D deficiency is associated with mortality and adverse vascular access outcomes in patients with end-stage renal disease. *J Vasc Surg*. 2014;60(1):176-83.
220. Wasse H, Huang R, Long Q, Zhao Y, Singapuri S, McKinnon W, et al. Very high-dose cholecalciferol and arteriovenous fistula maturation in ESRD: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Vasc Access*. 2014;15(2):88-94.
221. Agarwal G, Vasquez K, Penagaluru N, Gelfond J, Qunibi WY. Treatment of vitamin D deficiency/insufficiency with ergocalciferol is associated with reduced vascular access dysfunction in chronic hemodialysis patients. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis*. 2015;19(4):1-10.
222. Sato T, Iwasaki Y, Kikkawa Y, Fukagawa M. An efficacy of intensive vitamin D delivery to neointimal hyperplasia in recurrent vascular access stenosis. *J Vasc Access*. 2016;17(1):72-7.
223. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en la población adulta española (25–64 años) 2014–2015: estudio ENPE. *Revista Española de Cardiología*. 2016;69(6):579-87.
224. Dixon JB. The effect of obesity on health outcomes. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;316(2):104-8.
225. Aronne LJ. Classification of obesity and assessment of obesity-related health risks. *Obes Res*. 2002;10 Suppl 2:105S-15S.
226. Allon M, Ornt DB, Schwab SJ, Rasmussen C, Delmez JA, Greene T, et al. Factors associated with the prevalence of arteriovenous fistulas in hemodialysis patients in the HEMO study. *Hemodialysis (HEMO) Study Group. Kidney Int*. 2000;58(5):2178-85.

227. Weyde W, Krajewska M, Letachowicz W, Porazko T, Watorek E, Kuszczal M, et al. Obesity is not an obstacle for successful autogenous arteriovenous fistula creation in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(4):1318-22.
228. Kats M, Hawxby AM, Barker J, Allon M. Impact of obesity on arteriovenous fistula outcomes in dialysis patients. *Kidney Int*. 2007;71(1):39-43.
229. Kim JK, Jeong JH, Song YR, Kim HJ, Lee WY, Kim KI, et al. Obesity-related decrease in intraoperative blood flow is associated with maturation failure of radiocephalic arteriovenous fistula. *J Vasc Surg*. 2015;62(4):1010-7.e1.
230. Chan MR, Young HN, Becker YT, Yevzlin AS. Obesity as a predictor of vascular access outcomes: analysis of the USRDS DMMS Wave II study. *Semin Dial*. 2008;21(3):274-9.
231. Gagliardi GM, Mancuso D, Falbo E, Mollica F, Mollica A, Barcellona E, et al. Anthropometric parameters of nutritional assessment as predictive factors of arteriovenous fistula malfunction in patients undergoing hemodialysis. *J Vasc Access*. 2012;13(4):475-81.
232. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
233. van Vliet-Ostapchouk JV, Nuotio ML, Slagter SN, Doiron D, Fischer K, Foco L, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord*. 2014;14:9.
234. Guallar-Castillón P, Pérez RF, López García E, León-Muñoz LM, Aguilera MT, Graciani A, et al. Magnitud y manejo del síndrome metabólico en España en 2008-2010: Estudio ENRICA. *Revista Española de Cardiología*. 2014;67(5):367-73.
235. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2005;96(9):939-49.
236. Vykoukal D, Davies MG. Metabolic syndrome and outcomes after renal intervention. *Cardiology research and practice*. 2010;2011:781035.
237. Protack CD, Jain A, Vasilas P, Dardik A. The influence of metabolic syndrome on hemodialysis access patency. *J Vasc Surg*. 2012;56(6):1656-62.

238. Ribatti D, Presta M, Vacca A, Ria R, Giuliani R, Dell'Era P, et al. Human erythropoietin induces a pro-angiogenic phenotype in cultured endothelial cells and stimulates neovascularization in vivo. *Blood*. 1999;93(8):2627-36.
239. Stohlawetz PJ, Dzirlo L, Hergovich N, Lackner E, Mensik C, Eichler HG, et al. Effects of erythropoietin on platelet reactivity and thrombopoiesis in humans. *Blood*. 2000;95(9):2983-9.
240. Wang XQ, Vaziri ND. Erythropoietin Depresses Nitric Oxide Synthase Expression by Human Endothelial Cells. *Hypertension*. 1999;33(3):894-9.
241. Desai A, Zhao Y, Warren JS. Human recombinant erythropoietin augments serum asymmetric dimethylarginine concentrations but does not compromise nitric oxide generation in mice. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(5):1513-20.
242. Urao N, Okigaki M, Yamada H, Aadachi Y, Matsuno K, Matsui A, et al. Erythropoietin-mobilized endothelial progenitors enhance reendothelialization via Akt-endothelial nitric oxide synthase activation and prevent neointimal hyperplasia. *Circ Res*. 2006;98(11):1405-13.
243. Besarab A, Medina F, Musial E, Picarello N, Michael H. Recombinant human erythropoietin does not increase clotting in vascular accesses. *ASAIO transactions / American Society for Artificial Internal Organs*. 1990;36(3):M749-53.
244. Dy GR, Bloom EJ, Ijelu GK, Merritts GW, Kramer MS, Raja RM. Effect of recombinant human erythropoietin on vascular access. *ASAIO transactions / American Society for Artificial Internal Organs*. 1991;37(3):M274-5.
245. Muirhead N, Laupacis A, Wong C. Erythropoietin for anaemia in haemodialysis patients: results of a maintenance study (the Canadian Erythropoietin Study Group). *Nephrol Dial Transplant*. 1992;7(8):811-6.
246. Churchill DN, Muirhead N, Goldstein M, Posen G, Fay W, Beecroft ML, et al. Probability of thrombosis of vascular access among hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *J Am Soc Nephrol*. 1994;4(10):1809-13.
247. Culp K, Flanigan M, Taylor L, Rothstein M. Vascular access thrombosis in new hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1995;26(2):341-6.
248. De Marchi S, Cecchin E, Falletti E, Giacomello R, Stel G, Sepiacci G, et al. Long-term effects of erythropoietin therapy on fistula stenosis and plasma concentrations of PDGF and MCP-1 in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8(7):1147-56.

249. Ikegaya N, Yamamoto T, Takeshita A, Watanabe T, Yonemura K, Miyaji T, et al. Elevated erythropoietin receptor and transforming growth factor-beta1 expression in stenotic arteriovenous fistulae used for hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(5):928-35.
250. Lee YK, Koo JR, Kim JK, Park, II, Joo MH, Yoon JW, et al. Effect of route of EPO administration on hemodialysis arteriovenous vascular access failure: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(5):815-22.
251. Garrancho JM, Kirchgessner J, Arranz M, Klinkner G, Rentero R, Ayala JA, et al. Haemoglobin level and vascular access survival in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(11):2453-7.
252. Portoles J, Lopez-Gomez JM, Gruss E, Aljama P, Group MARS. Course of vascular access and relationship with treatment of anemia. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(6):1163-9.
253. Bojakowski K, Dzabic M, Kurzejamska E, Styczynski G, Andziak P, Gaciong Z, et al. A high red blood cell distribution width predicts failure of arteriovenous fistula. *PLoS One.* 2012;7(5):e36482.
254. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006;355(20):2085-98.
255. Strippoli GF, Navaneethan SD, Craig JC. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic kidney disease. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2006(4):Cd003967.
256. Vaziri ND. Anemia and anemia correction: surrogate markers or causes of morbidity in chronic kidney disease? *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008;4(8):436-45.
257. Vaziri ND, Zhou XJ. Potential mechanisms of adverse outcomes in trials of anemia correction with erythropoietin in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(4):1082-8.
258. Shemin D, Lapane KL, Bausserman L, Kanaan E, Kahn S, Dworkin L, et al. Plasma total homocysteine and hemodialysis access thrombosis: a prospective study. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(5):1095-9.
259. LeSar CJ, Merrick HW, Smith MR. Thrombotic complications resulting from hypercoagulable states in chronic hemodialysis vascular access. *Journal of the American College of Surgeons.* 1999;189(1):73-9; discussion 9-81.

260. Nampoory MR, Das KC, Johny KV, Al-Hilali N, Abraham M, Easow S, et al. Hypercoagulability, a serious problem in patients with ESRD on maintenance hemodialysis, and its correction after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(4):797-805.
261. Knoll GA, Wells PS, Young D, Perkins SL, Pilkey RM, Clinch JJ, et al. Thrombophilia and the risk for hemodialysis vascular access thrombosis. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(4):1108-14.
262. Salmela B, Hartman J, Peltonen S, Alback A, Lassila R. Thrombophilia and arteriovenous fistula survival in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(6):962-8.
263. Palomo I, Pereira J, Alarcon M, Vasquez M, Pierangeli S. Vascular access thrombosis is not related to presence of antiphospholipid antibodies in patients on chronic hemodialysis. *Nephron.* 2002;92(4):957-8.
264. Hojs R, Gorenjak M, Ekart R, Dvorsak B, Pecovnik-Balon B. Homocysteine and vascular access thrombosis in hemodialysis patients. *Renal failure.* 2002;24(2):215-22.
265. Adler S, Szczech L, Qureshi A, Bollu R, Thomas-John R. IgM anticardiolipin antibodies are associated with stenosis of vascular access in hemodialysis patients but do not predict thrombosis. *Clin Nephrol.* 2001;56(6):428-34.
266. Valeri A, Joseph R, Radhakrishnan J. A large prospective survey of anti-cardiolipin antibodies in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 1999;51(2):116-21.
267. Rios DR, Fernandes AP, Carvalho MG, Figueiredo RC, Guimaraes DA, Reis DR, et al. Hemodialysis vascular access thrombosis: The role of factor V Leiden, prothrombin gene mutation and ABO blood groups. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.* 2011;412(5-6):425-9.
268. Milburn JA, Ford I, Mutch NJ, Fluck N, Brittenden J. Thrombin-anti-thrombin levels and patency of arterio-venous fistula in patients undergoing haemodialysis compared to healthy volunteers: a prospective analysis. *PLoS One.* 2013;8(7):e67799.
269. Feinfeld DA, Batista R, Mir R, Babich D. Changes in venous histology in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1999;34(4):702-5.
270. Ferring M, Claridge M, Smith SA, Wilkink T. Routine preoperative vascular ultrasound improves patency and use of arteriovenous fistulas for hemodialysis: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(12):2236-44.

271. Shroff RC, McNair R, Figg N, Skepper JN, Schurgers L, Gupta A, et al. Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis. *Circulation*. 2008;118(17):1748-57.
272. Marques de Mattos A, Afonso Jordao A, Abrao Cardeal da Costa J, Garcia Chiarello P. Study of Protein Oxidative Stress, Antioxidant Vitamins and Inflammation in Patients Undergoing either Hemodialysis or Peritoneal Dialysis. *International journal for vitamin and nutrition research Internationale Zeitschrift fur Vitamin- und Ernährungsforschung Journal international de vitaminologie et de nutrition*. 2014;84(5-6):261-8.
273. Snaedal S, Qureshi AR, Lund SH, Germanis G, Hylander B, Heimbürger O, et al. Dialysis modality and nutritional status are associated with variability of inflammatory markers. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(8):1320-7.
274. Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM, Greenwood RN, Hecking E, Gillespie B, et al. Vascular access use in Europe and the United States: results from the DOPPS. *Kidney Int*. 2002;61(1):305-16.
275. Rayner HC, Pisoni RL, Gillespie BW, Goodkin DA, Akiba T, Akizawa T, et al. Creation, cannulation and survival of arteriovenous fistulae: data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*. 2003;63(1):323-30.
276. Shingarev R, Barker-Finkel J, Allon M. Association of hemodialysis central venous catheter use with ipsilateral arteriovenous vascular access survival. *Am J Kidney Dis*. 2012;60(6):983-9.
277. Ocak G, Rotmans JI, Vossen CY, Rosendaal FR, Krediet RT, Boeschoten EW, et al. Type of arteriovenous vascular access and association with patency and mortality. *BMC Nephrol*. 2013;14:79.
278. Sabry AA, Elshafey EM, Alsaran K, Shalaby M, Alsherbeiny S, Abdelkader M. The level of C-reactive protein in chronic hemodialysis patients: a comparative study between patients with noninfected catheters and arteriovenous fistula in two large Gulf hemodialysis centers. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis*. 2014;18(3):674-9.
279. Cappelli G, Tetta C, Canaud B. Is biofilm a cause of silent chronic inflammation in haemodialysis patients? A fascinating working hypothesis. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(2):266-70.

280. Santoro D, Postorino A, Condemi CG, Lamberto S, Savica V, Benedetto F, et al. Tunneled dialysis catheter and pacemaker leads determining superior vena cava syndrome. *J Vasc Access*. 2011;12(3):271-2.
281. Agarwal AK. Central vein stenosis: current concepts. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2009;16(5):360-70.
282. Agarwal AK, Patel BM, Haddad NJ. Central vein stenosis: a nephrologist's perspective. *Semin Dial*. 2007;20(1):53-62.
283. Susantitaphong P, Riella C, Jaber BL. Effect of ultrapure dialysate on markers of inflammation, oxidative stress, nutrition and anemia parameters: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(2):438-46.
284. Bellien J, Freguin-Bouilland C, Joannides R, Hanoy M, Remy-Jouet I, Monteil C, et al. High-efficiency on-line haemodiafiltration improves conduit artery endothelial function compared with high-flux haemodialysis in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(2):414-22.
285. Marticorena RM, Donnelly SM. Impact of needles in vascular access for hemodialysis. *J Vasc Access*. 2016;17 Suppl 1:S32-7.
286. Unnikrishnan S, Huynh TN, Brott BC, Ito Y, Cheng CH, Shih AM, et al. Turbulent flow evaluation of the venous needle during hemodialysis. *Journal of biomechanical engineering*. 2005;127(7):1141-6.
287. Huynh TN, Chacko BK, Teng X, Brott BC, Allon M, Kelpke SS, et al. Effects of venous needle turbulence during ex vivo hemodialysis on endothelial morphology and nitric oxide formation. *Journal of biomechanics*. 2007;40(10):2158-66.
288. Fulker D, Kang M, Simmons A, Barber T. The flow field near a venous needle in hemodialysis: a computational study. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis*. 2013;17(4):602-11.
289. Parisotto MT, Schoder VU, Miriunis C, Grassmann AH, Scatizzi LP, Kaufmann P, et al. Cannulation technique influences arteriovenous fistula and graft survival. *Kidney Int*. 2014;86(4):790-7.
290. Goldwasser P, Avram MM, Collier JT, Michel MA, Gusik SA, Mittman N. Correlates of vascular access occlusion in hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 1994;24(5):785-94.
291. Goldwasser P, Michel MA, Collier J, Mittman N, Fein PA, Gusik SA, et al. Prealbumin and lipoprotein(a) in hemodialysis: relationships with patient and vascular access survival. *Am J Kidney Dis*. 1993;22(1):215-25.

292. De Marchi S, Fatelli E, Giacomello R, Stel G, Cecchin E, Sepiacchi G, et al. Risk factors for vascular disease and arteriovenous fistula dysfunction in hemodialysis patient. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(8):1169 - 77.
293. Chang CJ, Ko YS, Ko PJ, Hsu LA, Chen CF, Yang CW, et al. Thrombosed arteriovenous fistula for hemodialysis access is characterized by a marked inflammatory activity. *Kidney Int.* 2005;68(3):1312-9.
294. Wasse H, Huang R, Naqvi N, Smith E, Wang D, Husain A. Inflammation, oxidation and venous neointimal hyperplasia precede vascular injury from AVF creation in CKD patients. *J Vasc Access.* 2012;13(2):168-74.
295. Liu BC, Li L, Gao M, Wang YL, Yu JR. Microinflammation is involved in the dysfunction of arteriovenous fistula in patients with maintenance hemodialysis. *Chinese Medical Journal.* 2008;121(21):2157-61.
296. Lee CT, Chua S, Hsu CY, Tsai YC, Ng HY, Kuo CC, et al. Biomarkers associated with vascular and valvular calcification in chronic hemodialysis patients. *Dis Markers.* 2013;34(4):229-35.
297. Elshamaa MF, Sabry S, Galal A, Koura H, Kantoush N, Rasheed M, et al. Serum Interleukin-10 Levels and Microinflammation in Vascular Access Failure in Egyptian Children on Hemodialysis. *Journal of Clinical and Basic Cardiology.* 2009;12(1-4):18 - 23.
298. Hruby Z, Stanek-Piotrowska M, Turek J, Witkiewicz W, Jonkisz A, Konieczny A, et al. The clinicopathological determinants of native arteriovenous fistula failure in patients on maintenance hemodialysis. *Adv Clin Exp Med.* 2013;22(4):495-500.
299. Kaysen GA. Biochemistry and biomarkers of inflamed patients: why look, what to assess. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4 Suppl 1:S56-63.
300. Paquissi FC. The role of inflammation in cardiovascular diseases: the predictive value of neutrophil-lymphocyte ratio as a marker in peripheral arterial disease. *Therapeutics and clinical risk management.* 2016;12:851-60.
301. Bhat T, Teli S, Rijal J, Bhat H, Raza M, Khoueiry G, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert review of cardiovascular therapy.* 2013;11(1):55-9.
302. Yilmaz H, Bozkurt A, Cakmak M, Celik HT, Bilgic MA, Bavbek N, et al. Relationship between late arteriovenous fistula (AVF) stenosis and neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in chronic hemodialysis patients. *Renal failure.* 2014;36(9):1390-4.

303. Bilgic MA, Yilmaz H, Bozkurt A, Celik HT, Bilgic IC, Gurel OM, et al. Relationship of late arteriovenous fistula stenosis with soluble E-selectin and soluble EPCR in chronic hemodialysis patients with arteriovenous fistula. *Clin Exp Nephrol*. 2015;19(1):133-9.
304. Lee ES, Shen Q, Pitts RL, Guo M, Wu MH, Sun SC, et al. Serum metalloproteinases MMP-2, MMP-9, and metalloproteinase tissue inhibitors in patients are associated with arteriovenous fistula maturation. *J Vasc Surg*. 2011;54(2):454-9; discussion 9-60.
305. Ford ML, Smith ER, Tomlinson LA, Chatterjee PK, Rajkumar C, Holt SG. FGF-23 and osteoprotegerin are independently associated with myocardial damage in chronic kidney disease stages 3 and 4. Another link between chronic kidney disease-mineral bone disorder and the heart. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(2):727-33.
306. Morena M, Jaussent I, Halkovich A, Dupuy AM, Bargnoux AS, Chenine L, et al. Bone biomarkers help grading severity of coronary calcifications in non dialysis chronic kidney disease patients. *PLoS One*. 2012;7(5):e36175.
307. Eraso LH, Ginwala N, Qasim AN, Mehta NN, Dlugash R, Kapoor S, et al. Association of lower plasma fetuin-a levels with peripheral arterial disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(2):408-10.
308. Hermans MM, Brandenburg V, Ketteler M, Kooman JP, van der Sande FM, Gladziwa U, et al. Study on the relationship of serum fetuin-A concentration with aortic stiffness in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(5):1293-9.
309. Metry G, Stenvinkel P, Qureshi AR, Carrero JJ, Yilmaz MI, Barany P, et al. Low serum fetuin-A concentration predicts poor outcome only in the presence of inflammation in prevalent haemodialysis patients. *European journal of clinical investigation*. 2008;38(11):804-11.
310. Chen HY, Chiu YL, Chuang YF, Hsu SP, Pai MF, Lai CF, et al. Association of low serum fetuin A levels with poor arteriovenous access patency in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2010;56(4):720-7.
311. Candan F, Yildiz G, Kayatas M. Role of the VEGF 936 gene polymorphism and VEGF-A levels in the late-term arteriovenous fistula thrombosis in patients undergoing hemodialysis. *International urology and nephrology*. 2014;46(9):1815-23.
312. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(11):2792-800.

313. Kim JK, Choi SR, Lee WY, Park MJ, Lee HS, Song YR, et al. Leptin, pre-existing vascular disease, and increased arteriovenous fistula maturation failure in dialysis patients. *J Vasc Surg.* 2016.
314. Polkinghorne KR, McDonald SP, Marshall MR, Atkins RC, Kerr PG. Vascular access practice patterns in the New Zealand hemodialysis population. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(4):696-704.
315. Ohira S, Kon T, Imura T. Evaluation of primary failure in native AV-fistulae (early fistula failure). Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis. 2006;10(2):173-9.
316. Huijbregts HJ, Bots ML, Moll FL, Blankestijn PJ, members C. Hospital specific aspects predominantly determine primary failure of hemodialysis arteriovenous fistulas. *J Vasc Surg.* 2007;45(5):962-7.
317. Huijbregts HJ, Bots ML, Wittens CH, Schrama YC, Moll FL, Blankestijn PJ, et al. Hemodialysis arteriovenous fistula patency revisited: results of a prospective, multicenter initiative. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(3):714-9.
318. Davidson I, Gallieni M, Saxena R, Dolmatch B. A patient centered decision making dialysis access algorithm. *J Vasc Access.* 2007;8(2):59-68.
319. Strauch BS, O'Connell RS, Geoly KL, Grundlehner M, Yakub YN, Tietjen DP. Forecasting thrombosis of vascular access with Doppler color flow imaging. *Am J Kidney Dis.* 1992;19(6):554-7.
320. Kudlicka J, Kavan J, Tuka V, Malik J. More precise diagnosis of access stenosis: ultrasonography versus angiography. *J Vasc Access.* 2012;13(3):310-4.
321. Vardza Raju A, Kyin May K, Htet Zaw M, Capistrano Canlas C, Hannah Seah M, Menil Serrano C, et al. Reliability of ultrasound duplex for detection of hemodynamically significant stenosis in hemodialysis access. *Ann Vasc Dis.* 2013;6(1):57-61.
322. Campos R, Riella MC. Challenge for the interventional nephrologist: monitoring the arteriovenous fistula. *Contrib Nephrol.* 2008;161:12-22.
323. Neyra NR, Ikizler TA, May RE, Himmelfarb J, Schulman G, Shyr Y, et al. Change in access blood flow over time predicts vascular access thrombosis. *Kidney Int.* 1998;54(5):1714-9.
324. McCarley P, Wingard RL, Shyr Y, Pettus W, Hakim RM, Ikizler TA. Vascular access blood flow monitoring reduces access morbidity and costs. *Kidney Int.* 2001;60(3):1164-72.

325. Tessitore N, Bedogna V, Poli A, Mantovani W, Lipari G, Baggio E, et al. Adding access blood flow surveillance to clinical monitoring reduces thrombosis rates and costs, and improves fistula patency in the short term: a controlled cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(11):3578-84.
326. Scaffaro LA, Bettio JA, Cavazzola SA, Campos BT, Burmeister JE, Pereira RM, et al. Maintenance of hemodialysis arteriovenous fistulas by an interventional strategy: clinical and duplex ultrasonographic surveillance followed by transluminal angioplasty. *J Ultrasound Med*. 2009;28(9):1159-65.
327. Robbin ML, Chamberlain NE, Lockhart ME, Gallichio MH, Young CJ, Deierhoi MH, et al. Hemodialysis arteriovenous fistula maturity: US evaluation. *Radiology*. 2002;225(1):59-64.
328. Tordoir JH, Rooyens P, Dammers R, van der Sande FM, de Haan M, Yo TI. Prospective evaluation of failure modes in autogenous radiocephalic wrist access for haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(2):378-83.
329. Shemesh D, Goldin I, Berelowitz D, Zaghal I, Zigelman C, Olsha O. Blood flow volume changes in the maturing arteriovenous access for hemodialysis. *Ultrasound in medicine & biology*. 2007;33(5):727-33.
330. Ladenheim ED, Lulic D, Lum C, Agrawal S, Chadwick N. First-week postoperative flow measurements are highly predictive of primary patency of radiocephalic arteriovenous fistulas. *J Vasc Access*. 2016;2016:0.
331. Singh P, Robbin ML, Lockhart ME, Allon M. Clinically immature arteriovenous hemodialysis fistulas: effect of US on salvage. *Radiology*. 2008;246(1):299-305.
332. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for 2006 Updates: Hemodialysis Adequacy, Peritoneal Dialysis Adequacy and Vascular Access. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(Suppl 1):S1-S322.
333. Tessitore N, Bedogna V, Gammara L, Lipari G, Poli A, Baggio E, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound dilution access blood flow measurement in detecting stenosis and predicting thrombosis in native forearm arteriovenous fistulae for hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(2):331-41.
334. Paulson WD, Moist L, Lok CE. Vascular access surveillance: case study of a false paradigm. *Semin Dial*. 2013;26(3):281-6.

335. Tonelli M, James M, Wiebe N, Jindal K, Hemmelgarn B. Ultrasound monitoring to detect access stenosis in hemodialysis patients: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(4):630-40.
336. Casey ET, Murad MH, Rizvi AZ, Sidawy AN, McGrath MM, Elamin MB, et al. Surveillance of arteriovenous hemodialysis access: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg.* 2008;48(5 Suppl):48S-54S.
337. Tessitore N, Bedogna V, Verlato G, Poli A. The rise and fall of access blood flow surveillance in arteriovenous fistulas. *Semin Dial.* 2014;27(2):108-18.
338. Besarab A. Access monitoring is worthwhile and valuable. *Blood Purif.* 2006;24(1):77-89.
339. Tuka V, Slavikova M, Krupickova Z, Mokrejsova M, Chytilova E, Malik J. Short-term outcomes of borderline stenoses in vascular accesses with PTFE grafts. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(10):3193-7.
340. Malik J, Slavikova M, Malikova H, Maskova J. Many clinically silent access stenoses can be identified by ultrasonography. *J Nephrol.* 2002;15(6):661-5.
341. Aragoncillo I, Amezquita Y, Caldes S, Abad S, Vega A, Cirugeda A, et al. The impact of access blood flow surveillance on reduction of thrombosis in native arteriovenous fistula: a randomized clinical trial. *J Vasc Access.* 2016;17(1):13-9.
342. Choi P, Farouk M, Manamley N, Addison J. Dose conversion ratio in hemodialysis patients switched from darbepoetin alfa to PEG-epoetin beta: AFFIRM study. *Advances in therapy.* 2013;30(11):1007-17.
343. Donck J, Gonzalez-Tabares L, Chanliau J, Martin H, Stamatelou K, Manamley N, et al. Preservation of anemia control and weekly ESA dosage after conversion from PEG-Epoetin beta to darbepoetin alfa in adult hemodialysis patients: the TRANSFORM study. *Advances in therapy.* 2014;31(11):1155-68.
344. Kuwahara M, Hasumi S, Mandai S, Tanaka T, Shikuma S, Akita W, et al. Effects of three kinds of erythropoiesis-stimulating agents on renal anemia in Japanese non-dialysis chronic kidney disease patients. *Clin Exp Nephrol.* 2014;18(5):755-62.
345. Padulles-Zamora N, Comas-Sugranes D, Pineda-Yuste Mdel M, Jodar-Masanes R, Martinez-Castelao A. Use of methoxy polyethylene glycol-epoetin beta in stage 3, 4 or 5 non-dialysis chronic kidney disease. *Nefrologia.* 2012;32(2):221-7.
346. Minutolo R, Conte G, Cozzolino M, Polito P, Manno C, Di Iorio BR, et al. Conversion from epoetin and darbepoetin to C.E.R.A. in non-dialysis CKD patients:

- a multicenter Italian prospective study in nephrology practice. *Blood Purif.* 2013;36(2):69-77.
347. Minutolo R, Zamboli P, Chiodini P, Mascia S, Vitiello S, Stanzione G, et al. Conversion of darbepoetin to low doses of CERA maintains hemoglobin levels in non-dialysis chronic kidney disease patients. *Blood Purif.* 2010;30(3):186-94.
348. Duman N, Uyanik A, Unsal A, Sezer S, Camsari T, Cirit M, et al. Once-monthly continuous erythropoietin receptor activator (CERA) for haemoglobin maintenance in haemodialysis patients with chronic renal anaemia. *Clin Kidney J.* 2014;7(5):464-9.
349. Vega A, Abad S, Verdalles U, Aragoncillo I, Velazquez K, Quiroga B, et al. Dose equivalence between continuous erythropoietin receptor activator (CERA), Darbepoetin and Epoetin in patients with advanced chronic kidney disease. *Hippokratia.* 2014;18(4):315-8.
350. Sanchez-Escuredo A, Batista F, Cases A, Torregrosa JV. Efficacy of a simple dosage scheme to convert from shorter-acting erythropoiesis-stimulating agent to continuous erythropoietin receptor activator in kidney transplantation patients. *Transplant Proc.* 2015;47(1):73-5.
351. Belmonte Exposito MT. Estimación de la estatura a través de la tibia en población española contemporánea: Universidad de Granada; 2012.
352. Ross R, Berentzen T, Bradshaw AJ, Janssen I, Kahn HS, Katzmarzyk PT, et al. Does the relationship between waist circumference, morbidity and mortality depend on measurement protocol for waist circumference? *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity.* 2008;9(4):312-25.
353. Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study. *Atherosclerosis.* 1997;132(2):245-50.
354. Bellasi A, Ferramosca E, Muntner P, Ratti C, Wildman RP, Block GA, et al. Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006;70(9):1623-8.
355. Ravani P, Marcelli D, Pecchini P, Malberti F. Early failure rates of arteriovenous fistulas for hemodialysis: evaluation of six-year activity. *J Vasc Access.* 2001;2(4):154-60.

356. Usta E, Elkrinawi R, Salehi-Gilani S, Adili S, Sonnentag T, Alscher M, et al. Risk factors predicting the successful function and use of autogenous arteriovenous fistulae for hemodialysis. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;61(5):438-44.
357. Lok CE, Sontrop JM, Tomlinson G, Rajan D, Cattral M, Oreopoulos G, et al. Cumulative patency of contemporary fistulas versus grafts (2000-2010). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(5):810-8.
358. Al-Jaishi AA, Oliver MJ, Thomas SM, Lok CE, Zhang JC, Garg AX, et al. Patency rates of the arteriovenous fistula for hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(3):464-78.
359. Rooijens PP, Tordoir JH, Stijnen T, Burgmans JP, Smet de AA, Yo TI. Radiocephalic wrist arteriovenous fistula for hemodialysis: meta-analysis indicates a high primary failure rate. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2004;28(6):583-9.
360. Muray Cases S, Garcia Medina J, Perez Abad JM, Andreu Munoz AJ, Ramos Carrasco F, Perez Perez A, et al. Importance of monitoring and treatment of failed maturation in radiocephalic arteriovenous fistula in predialysis: Role of ultrasound. *Nefrologia.* 2016.
361. Brimble KS, Rabbat Ch G, Treleaven DJ, Ingram AJ. Utility of ultrasonographic venous assessment prior to forearm arteriovenous fistula creation. *Clin Nephrol.* 2002;58(2):122-7.
362. Roan JN, Fang SY, Chang SW, Hsu CH, Huang CC, Chiou MH, et al. Rosuvastatin improves vascular function of arteriovenous fistula in a diabetic rat model. *J Vasc Surg.* 2012;56(5):1381-9 e1.
363. Righetti M, Ferrario G, Serbelloni P, Milani S, Tommasi A. Some old drugs improve late primary patency rate of native arteriovenous fistulas in hemodialysis patients. *Ann Vasc Surg.* 2009;23(4):491-7.
364. Birch N, Fillaus J, Florescu MC. The effect of statin therapy on the formation of arteriovenous fistula stenoses and the rate of reoccurrence of previously treated stenoses. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis.* 2013;17(4):586-93.
365. Pisoni R, Barker-Finkel J, Allo M. Statin therapy is not associated with improved vascular access outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(8):1447-50.

366. Kaufman JS, O'Connor TZ, Zhang JH, Cronin RE, Fiore LD, Ganz MB, et al. Randomized controlled trial of clopidogrel plus aspirin to prevent hemodialysis access graft thrombosis. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(9):2313-21.
367. Dixon BS, Beck GJ, Vazquez MA, Greenberg A, Delmez JA, Allon M, et al. Effect of dipyridamole plus aspirin on hemodialysis graft patency. *N Engl J Med.* 2009;360(21):2191-201.
368. Dember LM, Beck GJ, Allon M, Delmez JA, Dixon BS, Greenberg A, et al. Effect of clopidogrel on early failure of arteriovenous fistulas for hemodialysis: a randomized controlled trial. *Jama.* 2008;299(18):2164-71.
369. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Anticoagulant and antiplatelet usage associates with mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(4):872-81.
370. Crowther MA. Low-Intensity Warfarin Is Ineffective for the Prevention of PTFE Graft Failure in Patients on Hemodialysis: A Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2002;13(9):2331-7.
371. Murley A, Wijewardane A, Wilmlink T, Baharani J. Should patients be on antithrombotic medication for their first arteriovenous fistulae? *J Vasc Access.* 2016;17(2):118-23.
372. Hadi HA, Suwaidi JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vascular health and risk management.* 2007;3(6):853-76.
373. Kolluru GK, Bir SC, Kevil CG. Endothelial dysfunction and diabetes: effects on angiogenesis, vascular remodeling, and wound healing. *International journal of vascular medicine.* 2012;2012:918267.
374. Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? *Indian journal of endocrinology and metabolism.* 2016;20(4):546-51.
375. Garibotto G, Sofia A, Procopio V, Villaggio B, Tarroni A, Di Martino M, et al. Peripheral tissue release of interleukin-6 in patients with chronic kidney diseases: effects of end-stage renal disease and microinflammatory state. *Kidney Int.* 2006;70(2):384-90.
376. Suliman ME, Qureshi AR, Heimbürger O, Lindholm B, Stenvinkel P. Soluble adhesion molecules in end-stage renal disease: a predictor of outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(6):1603-10.

377. Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Temmar M, Lemke HD, Tribouilloy C, et al. Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both hemodialysis and pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2010;77(6):550-6.
378. Ioannou K, Stel VS, Dounousi E, Jager KJ, Papagianni A, Pappas K, et al. Inflammation, Endothelial Dysfunction and Increased Left Ventricular Mass in Chronic Kidney Disease (CKD) Patients: A Longitudinal Study. *PLoS One.* 2015;10(9):e0138461.
379. Amdur RL, Mukherjee M, Go A, Barrows IR, Ramezani A, Shoji J, et al. Interleukin-6 Is a Risk Factor for Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease: Findings from the CRIC Study. *PLoS One.* 2016;11(2):e0148189.
380. Stenvinkel P, Lindholm B, Heimbürger M, Heimbürger O. Elevated serum levels of soluble adhesion molecules predict death in pre-dialysis patients: association with malnutrition, inflammation, and cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(10):1624-30.
381. Patel TV, Mittal BV, Keithi-Reddy SR, Duffield JS, Singh AK. Endothelial activation markers in anemic non-dialysis chronic kidney disease patients. *Nephron Clin Pract.* 2008;110(4):c244-50.
382. Ghanavatian S, Diep LM, Barany P, Heimbürger O, Seeberger A, Stenvinkel P, et al. Subclinical atherosclerosis, endothelial function, and serum inflammatory markers in chronic kidney disease stages 3 to 4. *Angiology.* 2014;65(5):443-9.
383. Kir HM, Eraldemir C, Dervisoglu E, Caglayan C, Kalender B. Effects of chronic kidney disease and type of dialysis on serum levels of adiponectin, TNF-alpha and high sensitive C-reactive protein. *Clinical laboratory.* 2012;58(5-6):495-500.
384. Tawfik PH, Hafez SS, Mahmoud NH, El Sayed HM. Serum Fetuin A, hs-CRP and Homocysteine as Biochemical Markers of Cardiovascular Complications in Chronic Dialysis Patients. *Acta Medica International.* 2015;2(1):57-64.
385. Landray MJ, Wheeler DC, Lip GY, Newman DJ, Blann AD, McGlynn FJ, et al. Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(2):244-53.
386. Pequeriaux NC, Fijnheer R, Gemen EF, Barendrecht AD, Dekker FW, Krediet RT, et al. Plasma concentration of von Willebrand factor predicts mortality in patients on chronic renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(6):2452-7.

387. Lu GY, Xu RJ, Zhang SH, Qiao Q, Shen L, Li M, et al. Alteration of circulatory platelet microparticles and endothelial microparticles in patients with chronic kidney disease. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(9):16704-8.
388. Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, O'Neill K, Duan D, Koczman J, et al. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD). *Kidney Int*. 2005;67(6):2295-304.
389. Morena M, Terrier N, Jaussent I, Leray-Moragues H, Chalabi L, Rivory JP, et al. Plasma osteoprotegerin is associated with mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(1):262-70.
390. Morena M, Jaussent I, Dupuy AM, Bargnoux AS, Kuster N, Chenine L, et al. Osteoprotegerin and sclerostin in chronic kidney disease prior to dialysis: potential partners in vascular calcifications. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(8):1345-56.
391. Nitta K, Ishizuka T, Horita S, Hayashi T, Ajiro A, Uchida K, et al. Soluble osteopontin and vascular calcification in hemodialysis patients. *Nephron*. 2001;89(4):455-8.
392. Lorenzen J, Kramer R, Kliem V, Bode-Boeger SM, Veldink H, Haller H, et al. Circulating levels of osteopontin are closely related to glomerular filtration rate and cardiovascular risk markers in patients with chronic kidney disease. *European journal of clinical investigation*. 2010;40(4):294-300.
393. Barreto DV, Lenglet A, Liabeuf S, Kretschmer A, Barreto FC, Nollet A, et al. Prognostic implication of plasma osteopontin levels in patients with chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract*. 2011;117(4):c363-72.
394. Quaglia M, Chiocchetti A, Cena T, Musetti C, Monti S, Clemente N, et al. Osteopontin circulating levels correlate with renal involvement in systemic lupus erythematosus and are lower in ACE inhibitor-treated patients. *Clin Rheumatol*. 2014;33(9):1263-71.
395. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, Ankerst DP, Lhotta K, Lingenhel A, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(9):2600-8.
396. Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2012;82(7):737-47.
397. Chathoth S, Al-Mueilo S, Cyrus C, Vatte C, Al-Nafaie A, Al-Ali R, et al. Elevated Fibroblast Growth Factor 23 Concentration: Prediction of Mortality among Chronic Kidney Disease Patients. *Cardiorenal Med*. 2015;6(1):73-82.

398. Stenvinkel P, Wang K, Qureshi AR, Axelsson J, Pecoits-Filho R, Gao P, et al. Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: Impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney Int.* 2005;67(6):2383-92.
399. Hussein AN, Mahmoud OM, Zahran MY, Rafaat MA. Serum Fetuin-A in chronic renal disease patients: contribution to endothelial dysfunction and hemostatic alteration. *J Am Sci.* 2010;6(12):1098-105.
400. Ortiz A, Massy ZA, Fliser D, Lindholm B, Wiecek A, Martinez-Castelao A, et al. Clinical usefulness of novel prognostic biomarkers in patients on hemodialysis. *Nat Rev Nephrol.* 2011;8(3):141-50.
401. Upadhyay A, Hwang SJ, Mitchell GF, Vasani RS, Vita JA, Stancu PI, et al. Arterial stiffness in mild-to-moderate CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(9):2044-53.
402. Arulkumaran N, Diwakar R, Tahir Z, Mohamed M, Kaski JC, Banerjee D. Pulse pressure and progression of chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2010;23(2):189-93.
403. Gomez Marcos MA, Recio Rodriguez JJ, Rodriguez Sanchez E, Patino Alonso MC, Gomez Sanchez L, Garcia ortiz L. [The increase in the speed of the pulse wave is not associated with elevated central blood pressure in hypertensive patients with kidney disease]. *Nefrologia.* 2010;30(5):578-83.
404. Boesby L, Thijs L, Elung-Jensen T, Strandgaard S, Kamper AL. Ambulatory arterial stiffness index in chronic kidney disease stage 2-5. Reproducibility and relationship with pulse wave parameters and kidney function. *Scand J Clin Lab Invest.* 2012;72(4):304-12.
405. Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int.* 2012;82(4):388-400.
406. Lanzer P, Boehm M, Sorribas V, Thiriet M, Janzen J, Zeller T, et al. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives. *Eur Heart J.* 2014;35(23):1515-25.
407. Shigematsu T, Kono T, Satoh K, Yokoyama K, Yoshida T, Hosoya T, et al. Phosphate overload accelerates vascular calcium deposition in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18 Suppl 3(90003):iii86-9.
408. Shroff RC, Shanahan CM. The vascular biology of calcification. *Semin Dial.* 2007;20(2):103-9.
409. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, Seliger SL, Shlipak MG, Jenny NS, et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(2):381-7.

410. Giachelli CM. The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney Int.* 2009;75(9):890-7.
411. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutierrez OM, Scialla J, Xie H, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011;79(12):1370-8.
412. Jüppner H. Phosphate and FGF-23. *Kidney International.* 2011;79:S24-S7.
413. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2008;359(6):584-92.
414. Jimbo R, Kawakami-Mori F, Mu S, Hirohama D, Majtan B, Shimizu Y, et al. Fibroblast growth factor 23 accelerates phosphate-induced vascular calcification in the absence of Klotho deficiency. *Kidney Int.* 2014;85(5):1103-11.
415. Messa P. FGF23 and vascular calcifications: another piece of the puzzle? *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(8):1447-9.
416. Mirza MA, Larsson A, Lind L, Larsson TE. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community. *Atherosclerosis.* 2009;205(2):385-90.
417. Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, Yaman H, Kilic S, Demirkaya E, et al. FGF-23 and vascular dysfunction in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2010;78(7):679-85.
418. Tripepi G, Kollerits B, Leonardis D, Yilmaz MI, Postorino M, Fliser D, et al. Competitive interaction between fibroblast growth factor 23 and asymmetric dimethylarginine in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(4):935-44.
419. Okasha K, El Bendary A, Mourad A. Evaluation of peripheral vascular calcification and serum magnesium level in a group of Egyptian hemodialysis patients. *Arab Journal of Nephrology and Transplantation.* 2010;3(1):11-6.
420. Salem S, Bruck H, Bahlmann FH, Peter M, Passlick-Deetjen J, Kretschmer A, et al. Relationship between magnesium and clinical biomarkers on inhibition of vascular calcification. *Am J Nephrol.* 2012;35(1):31-9.
421. Louvet L, Buchel J, Stepan S, Passlick-Deetjen J, Massy ZA. Magnesium prevents phosphate-induced calcification in human aortic vascular smooth muscle cells. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(4):869-78.

422. Hruby A, O'Donnell CJ, Jacques PF, Meigs JB, Hoffmann U, McKeown NM. Magnesium intake is inversely associated with coronary artery calcification: the Framingham Heart Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(1):59-69.
423. Posadas-Sanchez R, Posadas-Romero C, Cardoso-Saldana G, Vargas-Alarcon G, Villarreal-Molina MT, Perez-Hernandez N, et al. Serum magnesium is inversely associated with coronary artery calcification in the Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) study. *Nutr J*. 2016;15:22.
424. Ross MH, Pawlina W. Capitulo 13: Aparato cardiovascular. *Histología Texto y atlas color con biología celular y molecular*. 5ª ed: Panamericana; 2007. p. 396-429.
425. O'Neill WC, Adams AL. Breast arterial calcification in chronic kidney disease: absence of smooth muscle apoptosis and osteogenic transdifferentiation. *Kidney Int*. 2014;85(3):668-76.
426. Lomashvili KA, Cobbs S, Hennigar RA, Hardcastle KI, O'Neill WC. Phosphate-induced vascular calcification: role of pyrophosphate and osteopontin. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(6):1392-401.
427. Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, Polkinghorne KR, Kerr PG. Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(2):586-93.
428. Verbeke F, Van Biesen W, Honkanen E, Wikstrom B, Jensen PB, Krzesinski JM, et al. Prognostic value of aortic stiffness and calcification for cardiovascular events and mortality in dialysis patients: outcome of the calcification outcome in renal disease (CORD) study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(1):153-9.
429. Townsend RR. Arterial stiffness and chronic kidney disease: lessons from the Chronic Renal Insufficiency Cohort study. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(1):47-53.
430. Liabeuf S, Okazaki H, Desjardins L, Fliser D, Goldsmith D, Covic A, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease: are biomarkers useful for probing the pathobiology and the health risks of this process in the clinical scenario? *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(7):1275-84.
431. Gorriz JL, Molina P, Cerveron MJ, Vila R, Bover J, Nieto J, et al. Vascular calcification in patients with nondialysis CKD over 3 years. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(4):654-66.
432. Brandenburg VM, Floege J. Adynamic bone disease-bone and beyond. *NDT plus*. 2008;1(3):135-47.

433. Andress DL. Adynamic bone in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;73(12):1345-54.
434. Kalantar-Zadeh K, Shah A, Duong U, Hechter RC, Dukkipati R, Kovesdy CP. Kidney bone disease and mortality in CKD: revisiting the role of vitamin D, calcimimetics, alkaline phosphatase, and minerals. *Kidney international Supplement.* 2010(117):S10-21.
435. Schlieper G, Aretz A, Verberckmoes SC, Kruger T, Behets GJ, Ghadimi R, et al. Ultrastructural analysis of vascular calcifications in uremia. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(4):689-96.
436. Mitchell GF. Arterial stiffness: insights from Framingham and Iceland. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015;24(1):1-7.
437. Kalantar-Zadeh K. So, is leptin good or bad in chronic kidney disease? *Obesity (Silver Spring, Md).* 2007;15(6):1343-4.
438. Vykoukal D, Davies MG. Vascular biology of metabolic syndrome. *J Vasc Surg.* 2011;54(3):819-31.
439. Aguilera A, Bajo MA, Rebollo F, Diez JJ, Diaz C, Paiva A, et al. Leptin as a marker of nutrition and cardiovascular risk in peritoneal dialysis patients. *Advances in peritoneal dialysis Conference on Peritoneal Dialysis.* 2002;18:212-7.
440. Shankar A, Syamala S, Xiao J, Muntner P. Relationship between Plasma Leptin Level and Chronic Kidney Disease. *Int J Nephrol.* 2012;2012:269532.
441. Lim CC, Teo BW, Tai ES, Lim SC, Chan CM, Sethi S, et al. Elevated serum leptin, adiponectin and leptin to adiponectin ratio is associated with chronic kidney disease in Asian adults. *PLoS One.* 2015;10(3):e0122009.
442. Brunet P, Gondouin B, Duval-Sabatier A, Dou L, Cerini C, Dignat-George F, et al. Does uremia cause vascular dysfunction? *Kidney & blood pressure research.* 2011;34(4):284-90.
443. de Oliveira RB, Liabeuf S, Okazaki H, Lenglet A, Desjardins L, Lemke HD, et al. The clinical impact of plasma leptin levels in a cohort of chronic kidney disease patients. *Clin Kidney J.* 2013;6(1):63-70.

[APÉNDICE A]

TABLAS DE VALORES ANTROPOMÉTRICOS POBLACIONALES.
POBLACIÓN MASCULINA

Edad	Percentil	PB	PT	PSc	Pab	PT+PSc	CB	CMB	MAMA	IAM	% GC
30 A 39	1	0.17	2.66	3.39	0.25	8.45	23.40	20.28	31.24	0.03	14.80
	5	2.24	5.69	8.63	6.87	16.03	24.99	21.58	36.44	0.12	17.39
	10	3.37	7.35	11.49	10.47	20.16	25.86	22.29	39.27	0.18	18.79
	20	4.70	9.31	14.89	14.76	25.07	26.89	23.14	42.63	0.24	20.47
	25	5.22	10.07	16.20	16.41	26.96	27.29	23.46	43.93	0.26	21.11
	30	5.68	10.74	17.36	17.87	28.64	27.64	23.75	45.08	0.29	21.68
	40	6.50	11.94	19.44	20.50	31.65	28.27	24.27	47.15	0.32	22.71
	50	7.26	13.06	21.37	22.94	34.44	28.86	24.75	49.06	0.36	23.66
	60	8.02	14.18	23.30	25.37	37.23	29.44	25.23	50.97	0.40	24.61
	70	8.84	15.38	25.39	28.00	40.24	30.07	25.75	53.03	0.43	25.63
	75	9.30	16.05	26.54	29.46	41.91	30.42	26.04	54.18	0.46	26.20
	80	9.82	16.81	27.86	31.11	43.81	30.86	26.36	55.48	0.48	26.85
	90	11.16	18.78	31.25	35.40	48.72	31.85	27.21	58.85	0.54	28.52
95	12.28	20.43	34.11	39.00	50.84	32.72	27.92	61.68	0.60	29.93	
99	14.35	23.46	39.36	45.62	60.43	34.31	29.22	66.88	0.69	32.51	
40 A 49	1	0.31	1.74	2.17	0.84	6.26	22.42	19.93	30.06	0.02	14.51
	5	2.22	4.77	7.60	5.65	14.04	24.23	21.35	35.69	0.11	18.01
	10	3.26	6.42	0.55	9.18	18.28	25.22	22.13	38.75	0.16	19.92
	20	4.49	8.39	14.07	13.39	23.31	26.39	23.05	42.39	0.22	22.19
	25	4.97	9.15	15.42	15.01	25.25	26.84	23.41	43.80	0.24	23.06
	30	5.39	9.82	16.62	16.44	26.97	27.24	23.72	45.04	0.26	23.83
	40	6.14	11.08	18.78	19.02	30.06	27.96	24.29	47.28	0.30	25.22
	50	6.84	12.14	20.78	21.41	32.92	28.63	24.81	49.35	0.33	26.51
	60	7.54	13.25	22.77	23.60	35.78	29.29	25.33	51.42	0.36	27.80
	70	8.60	14.46	24.93	26.38	36.87	30.01	25.90	53.65	0.40	29.19
	75	8.72	15.13	26.13	27.81	40.58	30.41	26.21	54.90	0.42	29.96
	80	9.20	15.89	27.48	29.43	42.53	30.86	26.57	56.30	0.44	30.84
	90	10.43	17.85	31.00	33.64	47.56	32.03	27.49	59.95	0.50	33.11
95	11.47	19.50	33.95	37.17	51.79	33.02	28.27	63.01	0.55	35.01	
99	13.38	22.54	39.38	43.67	59.57	34.83	29.69	68.64	0.64	38.52	
50 A 59	1	0.23	2.68	4.37	0.32	12.74	23.23	20.13	31.16	0.04	17.3
	5	2.32	5.60	9.83	6.63	17.34	24.77	21.45	36.12	0.13	21.03
	10	3.46	7.19	13.77	10.42	21.47	25.61	22.14	38.81	0.18	23.05
	20	4.81	9.09	16.33	14.92	26.39	26.60	22.96	42.03	0.24	25.44
	25	5.33	9.82	17.69	16.66	28.29	26.99	23.27	43.26	0.26	26.38
	30	5.79	10.46	18.90	18.20	29.97	27.33	23.55	44.36	0.28	27.19
	40	6.62	11.63	21.07	20.96	32.99	27.95	24.06	46.33	0.32	28.67
	50	7.39	12.70	23.08	23.53	35.79	28.52	24.52	48.15	0.35	30.04
	60	8.16	13.78	25.09	26.09	38.58	29.09	24.99	49.97	0.39	31.40
	70	8.98	14.94	27.26	28.85	41.60	29.70	25.49	51.94	0.42	32.88
	75	9.44	15.58	28.46	30.39	43.28	30.04	25.76	53.03	0.43	33.69
	80	9.97	16.32	29.33	32.13	45.18	30.43	26.09	54.27	0.47	34.63
	90	11.31	18.20	33.35	36.63	50.10	31.42	26.90	57.48	0.51	37.02
95	12.45	19.79	36.32	40.42	54.23	32.26	27.58	60.17	0.56	39.04	
99	14.54	22.72	41.78	47.38	61.83	33.80	28.85	65.13	0.65	42.76	

PB: Pliegue bicipital; PT: Pliegue tricpital; PSc: Pliegue subescapular; Pab: Pliegue abdominal; CB: Circunferencia braquial; CMB: Circunferencia muscular del brazo; MAMA: Área muscular del brazo; IAM: Índice adiposo muscular; % GC: Porcentaje de grasa corporal.

Edad	Percentil	PB	PT	PSc	Pab	PT+PSc	CB	CMB	MAMA	IAM	% GC
60 A 69	1	0.83	1.98	2.15	1.49	4.75	17.19	16.31	18.79	0.01	6.14
	5	1.57	2.28	3.86	2.06	5.54	19.83	18.15	25.35	0.02	11.92
	10	2.88	3.60	5.69	4.18	11.15	21.27	19.15	28.91	0.09	15.07
	20	3.43	6.36	10.23	9.08	17.81	22.99	20.34	33.15	0.18	18.81
	25	4.03	7.43	11.99	10.97	20.39	23.65	20.80	34.78	0.21	20.26
	30	4.57	8.37	13.54	12.64	22.00	24.23	21.20	36.23	0.24	21.53
	40	5.52	10.06	16.33	15.64	26.76	25.29	21.93	38.83	0.30	23.83
	50	6.40	11.63	18.91	18.43	30.54	26.26	22.60	41.24	0.35	25.95
	60	7.29	13.19	21.49	21.21	34.33	27.23	23.28	43.65	0.40	28.08
	70	8.24	14.89	24.28	24.21	38.42	28.28	24.01	46.25	0.45	30.37
	75	8.77	15.83	25.83	25.88	40.70	28.87	24.41	47.69	0.48	31.65
	80	9.38	16.89	27.59	27.77	43.27	29.53	24.87	49.33	0.52	33.09
	90	10.93	19.65	32.14	32.67	49.94	31.24	26.06	53.57	0.61	36.83
95	12.24	21.97	35.96	36.79	55.55	32.68	27.06	57.13	0.68	39.98	
99	14.65	26.24	42.99	44.36	65.85	35.33	28.90	63.68	0.82	45.76	
≥ 70	1	0.42	1.33	2.19	1.74	5.31	17.90	16.55	20.24	0.05	10.95
	5	1.75	4.00	5.66	2.65	10.92	19.96	18.04	25.36	0.13	14.32
	10	2.47	5.45	7.54	3.04	13.98	21.08	18.86	28.14	0.17	16.16
	20	3.33	7.17	9.79	5.89	17.61	22.42	19.83	31.45	0.22	18.34
	25	3.66	7.84	10.65	6.98	19.01	22.93	20.20	32.73	0.24	19.18
	30	3.95	8.42	11.42	7.95	20.25	23.39	20.53	33.86	0.26	19.92
	40	4.48	9.48	12.79	9.70	22.47	24.20	21.12	35.89	0.29	21.26
	50	4.96	10.46	14.07	11.32	24.54	24.96	21.67	37.77	0.32	22.50
	60	5.54	11.44	15.34	12.93	26.60	25.72	22.22	39.65	0.35	23.74
	70	5.98	12.50	16.72	14.68	28.83	26.54	22.82	41.68	0.38	25.08
	75	6.27	13.09	17.48	15.65	30.06	26.99	23.15	42.81	0.40	25.83
	80	6.60	13.75	18.35	16.75	31.47	27.51	23.52	44.09	0.42	26.67
	90	7.46	15.48	20.59	19.59	35.10	28.84	24.49	47.40	0.47	28.85
95	8.18	16.93	22.48	21.99	38.15	29.97	25.30	50.18	0.51	30.68	
99	9.50	19.59	25.94	26.38	43.76	32.03	26.80	55.29	0.59	34.06	

PB: Pliegue bicipital; PT: Pliegue tricípital; PSc: Pliegue subescapular; Pab: Pliegue abdominal; CB: Circunferencia braquial; CMB: Circunferencia muscular del brazo; MAMA: Área muscular del brazo; IAM: Índice adiposo muscular; % GC: Porcentaje de grasa corporal.

TABLAS DE VALORES ANTROPOMÉTRICOS POBLACIONALES.
POBLACIÓN FEMENINA

Edad	Percentil	PB	PT	PSc	Pab	PT+PSc	CB	CMB	MAMA	IAM	% GC	
30	1	0.11	8.91	1.35	0.96	11.30	19.95	13.91	13.80	0.15	22.53	
	5	3.17	13.25	5.90	6.84	21.80	21.66	15.21	17.69	0.40	25.90	
	10	4.84	15.61	9.84	11.09	27.52	22.60	15.92	19.81	0.54	27.74	
	20	6.82	18.42	14.54	16.14	34.31	23.71	16.76	22.33	0.70	29.92	
	25	7.59	19.50	16.35	18.09	36.94	24.14	17.08	23.30	0.76	30.76	
	30	8.26	20.46	17.95	19.81	39.25	24.52	17.37	24.16	0.82	31.51	
	40	9.48	22.19	20.83	22.91	43.42	25.20	17.88	25.70	0.92	32.84	
	A	50	10.60	23.78	23.50	25.78	47.28	25.84	18.36	27.13	1.01	34.08
	39	60	11.73	25.38	26.16	28.65	51.15	26.47	18.84	28.56	1.10	35.32
	70	12.95	27.10	29.05	31.75	55.32	27.15	19.36	30.11	30.11	1.20	36.66
40	75	13.62	28.06	30.65	33.47	57.63	27.53	19.64	30.96	1.25	37.41	
	80	14.39	29.14	32.46	35.43	60.26	27.96	19.97	31.94	1.32	38.95	
	90	16.37	31.95	37.15	40.48	67.05	29.07	20.81	34.45	1.48	40.43	
	95	18.03	34.31	41.10	44.73	72.77	30.01	21.52	36.57	1.61	42.27	
	99	21.10	38.65	48.35	52.53	83.27	31.72	22.82	40.46	1.86	45.64	
	49	1	1.83	9.90	1.83	1.59	14.89	20.49	15.26	17.61	0.28	28.01
		5	5.18	14.69	9.86	10.67	26.79	22.52	16.41	21.08	0.50	31.26
		10	7.00	17.30	14.23	15.61	33.27	23.63	17.03	22.98	0.63	33.02
		20	9.17	20.41	19.43	21.48	40.98	24.94	17.77	25.23	0.78	35.12
		25	10.00	21.61	21.44	23.75	43.95	25.45	18.06	26.10	0.84	35.93
30		10.74	22.66	23.21	25.76	46.58	25.90	18.31	26.86	0.89	36.65	
A		40	12.07	24.57	26.40	29.36	51.31	26.71	18.76	28.24	0.98	37.94
50		13.31	26.33	29.35	32.1.70	55.69	27.46	19.18	29.52	1.06	39.13	
49		60	14.54	28.09	32.30	36.03	60.06	28.21	19.61	30.80	1.15	40.32
70		15.87	30.00	35.48	39.64	64.79	29.01	20.06	32.18	1.24	41.61	
50	75	16.61	31.06	37.27	41.64	67.42	29.46	20.31	32.95	1.29	42.33	
	80	17.44	32.25	39.27	43.91	70.40	29.97	20.60	33.82	1.35	43.14	
	90	19.61	35.36	44.47	49.78	78.10	31.29	21.34	36.07	1.49	45.24	
	95	21.44	37.97	48.84	54.72	84.58	32.40	21.96	37.96	1.62	47.00	
	99	24.79	42.76	56.87	63.80	96.49	34.43	23.11	41.44	1.85	50.25	
	59	1	1.93	12.90	2.29	6.97	17.81	22.19	15.46	18.09	0.32	33.40
		5	5.39	16.99	10.49	15.36	29.34	23.88	16.65	21.74	0.54	36.18
		10	7.27	19.21	14.95	19.93	35.61	24.80	17.29	23.73	0.66	37.70
		20	9.51	21.86	20.26	25.37	43.06	25.89	18.06	26.09	0.80	39.49
		25	10.37	22.88	22.31	27.47	45.94	26.32	18.36	27.00	0.85	40.19
30		11.13	23.78	24.12	29.32	48.49	26.69	18.62	27.80	0.90	40.80	
A		40	12.50	25.40	27.37	32.65	53.06	27.36	19.09	29.25	0.99	41.91
50		13.77	26.91	30.39	35.74	57.30	27.98	19.53	30.60	1.07	42.93	
59		60	15.05	28.41	33.40	38.83	61.54	28.60	19.96	31.94	1.15	43.95
70		16.42	30.03	36.66	42.16	66.11	29.27	20.44	33.39	1.24	45.06	
50	75	17.18	30.93	38.47	44.02	68.66	29.65	20.70	34.19	1.29	45.67	
	80	18.04	31.96	40.52	46.11	71.54	30.07	21.00	35.10	1.34	46.37	
	90	20.28	34.60	45.82	51.55	78.99	31.16	21.76	37.47	1.48	48.17	
	95	22.16	36.83	50.29	56.12	85.26	32.08	22.41	39.45	1.60	49.68	
	99	25.62	40.92	58.49	64.52	96.79	33.77	23.60	43.10	1.82	52.46	

PB: Pliegue bicipital; PT: Pliegue tricipital; PSc: Pliegue subescapular; Pab: Pliegue abdominal; CB: Circunferencia braquial; CMB: Circunferencia muscular del brazo; MAMA: Área muscular del brazo; IAM: Índice adiposo muscular; % GC: Porcentaje de grasa corporal.

Edad	Percentil	PB	PT	PSc	Pab	PT+PSc	CB	CMB	MAMA	IAM	% GC
I	1.70	6.75	0.93	1.36	4.19	17.28	13.36	10.94	0.17	24.55	
	5	2.47	11.52	2.34	7.97	16.97	20.12	15.22	16.96	0.38	29.10
	10	3.29	14.12	7.39	13.05	23.92	21.66	16.23	20.23	0.49	31.58
	20	6.65	17.21	13.40	19.09	32.20	23.49	17.43	24.13	0.62	34.52
	25	7.94	18.41	15.72	21.42	35.39	24.20	17.90	25.64	0.68	35.66
	30	9.08	19.46	17.77	23.48	38.21	24.83	18.31	26.96	0.72	36.67
60	40	11.14	21.36	21.45	27.18	43.29	25.95	19.05	29.35	0.80	38.47
	50	13.05	23.12	24.87	30.62	47.99	27.00	19.73	31.57	0.88	40.15
69	60	14.95	24.87	28.28	34.05	52.69	28.04	20.41	33.78	0.96	41.82
	70	17.01	26.77	31.96	37.75	57.76	29.16	21.15	36.17	1.04	43.63
	75	18.15	27.82	34.01	39.81	60.58	29.79	21.56	37.50	1.09	44.63
	80	19.45	29.02	36.33	42.15	63.78	30.50	22.03	39.00	1.14	45.77
	90	22.80	32.11	42.34	48.19	72.05	32.33	23.23	42.90	1.27	48.71
	95	25.62	34.71	47.39	53.26	79.00	33.87	24.24	46.17	1.39	51.19
	99	30.80	39.48	56.67	62.60	91.79	36.71	26.10	52.19	1.60	55.74
	≥ 70	1	1.07	0.63	0.52	2.64	2.28	15.24	14.10	12.99	0.03
5		2.14	4.34	5.56	7.63	11.61	18.15	15.84	18.70	0.14	26.00
10		3.54	7.06	8.31	10.34	16.69	19.74	16.79	21.81	0.24	28.12
20		3.73	10.28	11.57	13.57	22.73	21.63	17.92	25.51	0.35	30.64
25		4.97	11.53	12.83	14.81	25.06	22.36	18.35	26.94	0.40	31.61
30		6.06	12.63	13.95	15.91	27.12	23.00	18.74	28.20	0.44	32.47
40		8.02	14.61	15.95	17.89	30.82	24.16	19.43	30.47	0.51	34.01
50		9.83	16.44	17.80	19.73	34.24	25.24	20.07	32.57	0.58	35.45
60		11.65	18.27	19.66	21.56	37.68	26.31	20.71	34.67	0.64	36.88
70		13.61	20.25	21.66	23.54	41.38	27.47	21.40	36.94	0.71	38.42
75		14.70	21.35	22.77	24.64	43.44	28.11	21.78	38.20	0.75	39.28
80		15.93	22.60	24.04	25.88	45.77	28.84	22.22	39.63	0.80	40.26
90		19.13	25.82	27.30	29.11	51.81	30.73	23.35	43.33	0.91	42.78
95	21.81	28.54	30.04	31.82	56.89	32.32	24.30	46.44	1.01	44.90	
99	26.75	33.52	35.09	36.81	66.22	35.23	26.04	52.16	1.19	48.79	

PB: Pliegue bicipital; PT: Pliegue tricipital; PSc: Pliegue subescapular; Pab: Pliegue abdominal; CB: Circunferencia braquial; CMB: Circunferencia muscular del brazo; MAMA: Área muscular del brazo; IAM: Índice adiposo muscular; % GC: Porcentaje de grasa corporal.

Tablas adquiridas del "Manual básico de nutrición clínica y dietética" del Hospital Clínico Universitario de Valencia publicado por la Generalitat Valenciana (Conselleria de Salut) en el año 2000 (1ª edición), a su vez basadas en el trabajo de Alastrue Vidal, A., et al. "Nuevas normas y consejos en la valoración de los parámetros antropométricos en nuestra población: índice adiposo-muscular, índices ponderales y tablas de percentiles de los datos antropométricos útiles en una valoración nutricional." Med Clin (Barc) 1988, 91(6): 223-236.



[APÉNDICE B]

En este apéndice explicaremos con algo más de detalle las bases de la fisiología de la onda de pulso, tanto normal como patológica, para a continuación explicar las mediciones realizadas tanto en la morfología de la onda de pulso como en la velocidad de onda de pulso, para que el significado de dichas medidas resulte más claro para el lector del presente trabajo.

Para una correcta irrigación sanguínea de los tejidos, el sistema circulatorio debe cumplir dos funciones: a) conducir la sangre oxigenada desde el corazón hasta los tejidos y b) convertir un sistema de conducción pulsátil y con oscilaciones de presión en un sistema de conducción continuo y de baja presión al llegar a los capilares. Nos centraremos sobretodo en esta última función para entender qué ocurre con la onda de pulso.

Cuando se produce la sístole, un volumen de sangre es impulsado desde el ventrículo izquierdo hasta la raíz de la aorta, donde choca con la sangre que ya se hallaba presente (siendo la sangre un líquido incompresible). Dado que el ventrículo no tiene fuerza suficiente más que para impulsar la columna de sangre unos centímetros hasta que se relaja, parte de la energía del latido deforma la pared aórtica, provocando su distensión como forma de almacenar la energía del impulso ventricular y generando una onda de presión que se propaga hacia adelante. Tras ceder la contracción ventricular, la pared de la aorta regresa a su forma original, impulsando la sangre hacia adelante (lo que asegura que el flujo sanguíneo continúa en diástole), y la onda de presión generada por el latido se propaga a lo largo de todo el trayecto aórtico, a una velocidad que viene determinada por la rigidez de la pared aórtica: a menor rigidez menor velocidad de transmisión, y viceversa. Al propagarse la onda, el proceso descrito se repite en cada segmento de la aorta, impulsando la sangre hacia adelante.

Al sobrepasar las arterias ilíacas, la sangre encuentra un aumento progresivo en la resistencia a su paso debido al menor calibre de los vasos, a una menor distensibilidad de los mismos y a la progresiva ramificación, lo que hace que, al llegar a la onda de presión a estas zonas, una parte de la energía de la onda sea reflejada hacia su origen. El resultado es un cambio en la morfología de la onda de presión generada a nivel cardíaco, que se convierte en el resultado de la suma de la onda generada y la onda reflejada; según el momento en que la onda reflejada llegue en relación a la onda generada (que, a su vez, vuelve a depender de la rigidez vascular) y la duración de la sístole (es decir, de la frecuencia cardíaca), la morfología general de la onda variará.

En caso de una baja rigidez, la onda reflejada se propagará lentamente y alcanzará a la onda generada en la fase de diástole, por lo que la onda de presión tendrá dos picos (uno precoz más importante, uno tardío más pequeño), como puede verse en la **Figura B1A**, lo que provoca un aumento de presión durante la diástole, pero no durante la sístole, lo que ayuda a irrigar el miocardio esta situación también puede aparecer en caso de taquicardia, al acortarse la sístole, lo que hace que la onda reflejada llegue en diástole. Por el contrario, en caso de elevada rigidez, la onda reflejada presenta una elevada velocidad de propagación y alcanza a la onda generada durante la sístole, lo que provoca un aumento del pico sistólico de la onda de presión, con desaparición de pico diastólico, como se refleja en la **Figura B1B**.

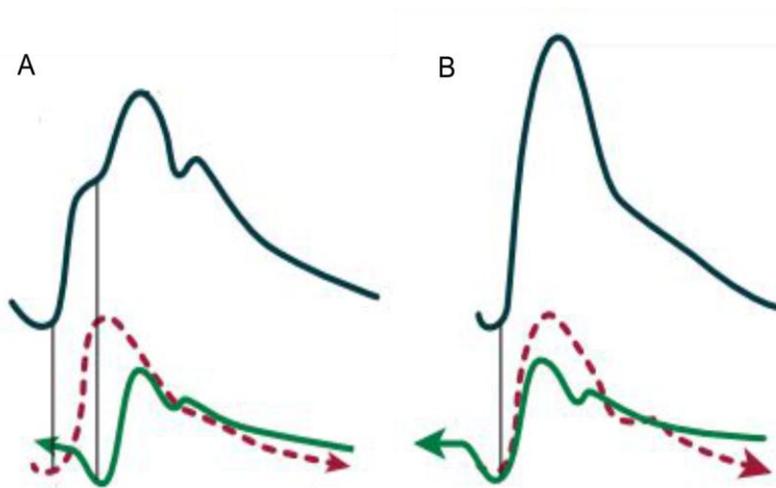


Figura B1. Morfología general de la onda de presión aórtica en caso de baja rigidez (A) y de alta rigidez (B). Obsérvese la diferente morfología de la onda resultante al cambiar la rigidez y, por tanto, la velocidad de propagación.

Adaptado de Briet, et al. "Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD." *Kidney Int* 2012, 82(4): 388-400.

Por tanto, como se ha indicado anteriormente, la velocidad de transmisión de la onda de presión (onda de pulso) depende de la rigidez presente a nivel aórtico (junto con la frecuencia cardíaca), por lo que la medida de dicha velocidad entre dos puntos (normalmente, a nivel carotídeo y femoral), en conjunción con un ECG (para identificar la sístole y la diástole), permitiría calcular dicha velocidad y obtener una medida indirecta de la rigidez aórtica, tal y como refleja la fórmula de su cálculo:

$$VOP = \sqrt{Einc \times \frac{h}{2r} \times \rho}$$

- Einc = Elasticidad de la pared arterial
- h = Grosor de la pared
- r = radio del vaso
- ρ = densidad

Se ha comentado anteriormente que, según el momento de llegada de la onda reflejada en relación a la onda de presión producida, la morfología de la onda de pulso puede variar. Esta morfología puede descomponerse en una serie de nuevas variables, que corresponden a diferentes partes de la onda, y dado que estas magnitudes variarán con la morfología de la onda, pueden también ser indicativas de si existe rigidez aórtica. Las variables en que puede ser descompuesta la morfología de la onda de pulso se hallan reflejadas en la **Figura B2**.

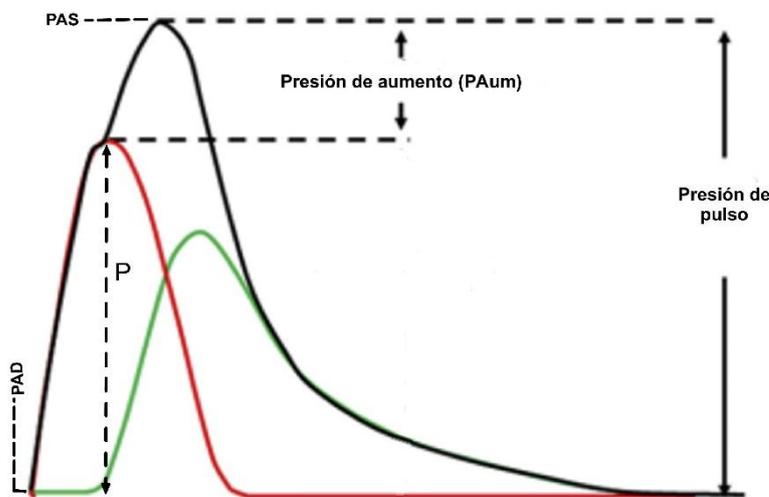


Figura B2. Variables de descomposición de la morfología de la onda de pulso (explicación en el texto). *Onda de color rojo:* onda de presión generada, *onda de color verde:* onda reflejada, *onda de color negro:* onda de pulso resultante, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica

Adaptado de Cecelja, M. and P. Chowienczyk "Arterial stiffening: Causes and consequences." Artery Research 2013, 7(1): 22-27.

La **presión de pulso** (en mm Hg), como puede verse en la imagen, es la diferencia entre la presión en sístole y la presión en diástole. Al aumentar la rigidez, y con ello la velocidad de retorno, la onda de retorno se fusiona con la onda generada, aumentando el piso sistólico, lo que genera un aumento en la presión de pulso.

La **presión de aumento** (en mm Hg), como también se aprecia en la imagen, es la diferencia entre el pico de presión de la onda resultante y el pico de la onda generada. A mayor diferencia entre ambas (indicativo de que la onda generada y reflejada se han fusionado) mayor será su magnitud.

El **índice de aumento** (%) es la proporción resultante de comparar la presión de aumento con la presión total de la onda resultante. Usando las mediciones de la figura, sería la resultante de la siguiente ecuación: $[(PAum)/(PAum + P)] * 100$, o bien como el cociente entre la presión de aumento y la presión de pulso. Al depender de la presión de aumento, la magnitud de esta variable aumenta en todas las situaciones en que aumenta

la presión de aumento. Debido a que es más sensible a la frecuencia cardíaca que el resto de magnitudes, en este trabajo se ha recogido el índice corregido para una frecuencia cardíaca de 70x' (proporcionado automáticamente por el aparato de medición), para que pueda ser comparado en todos los pacientes independientemente de la frecuencia cardíaca.