

## Investigación clínica

# Ciertos fármacos mejoran el índice de permeabilidad primaria tardía de los accesos vasculares para hemodiálisis

Marco Righetti, GianMichele Ferrario, Paola Serbelloni, Silvana Milani y Adalberto Tommasi, Vimercate, Italia

El fracaso de los accesos vasculares causa el 20% de las hospitalizaciones de pacientes en hemodiálisis. La fístula arteriovenosa nativa, el mejor tipo de acceso vascular para diálisis, tiene un índice de permeabilidad primaria a 1 año extremadamente variable, oscilando entre el 40 y el 80%. La hiperplasia de la neointima es la causa más importante de disfunción primaria tardía de la fístula arteriovenosa. En los últimos años, el índice de permeabilidad primaria tardía no ha mejorado debido al aumento de pacientes ancianos con un número elevado de comorbilidades y a la ausencia de nuevos métodos terapéuticos. Realizamos un estudio de casos y controles para analizar qué factores o fármacos pueden influir en el índice de permeabilidad primaria tardía de la fístula arteriovenosa nativa en 60 nuevos pacientes en programa de hemodiálisis. El índice de permeabilidad primaria tardía de la fístula arteriovenosa fue del 75,1% a los 12 meses, 58,5% a los 24 meses, y 50% a los 987 días. Las concentraciones de homocisteína durante el seguimiento estuvieron asociadas de forma significativa con el fracaso del acceso vascular (*odds ratio*  $28,5 \pm 1,9$  frente a  $22,3 \pm 1,2$  mmol/l,  $p < 0,01$ ). Las concentraciones plasmáticas de folato tendieron a una relación inversa con el fracaso de la fístula arteriovenosa (*odds ratio*  $11,5 \pm 1,2$  frente a  $14,6 \pm 1,1$  ng/ml,  $p = 0,06$ ). Los pacientes tratados con ácido fólico y/o estatinas presentaron un índice de permeabilidad primaria tardía de la fístula significativamente más alto que aquellos sin tratamiento, 81,7% frente a 66% tras 1 año y 71,5% frente a 39,1% tras 2 años ( $p = 0,02$ ), respectivamente. Otros factores no estuvieron asociados con el fracaso del acceso vascular. El tratamiento reductor de homocisteína mediante estatinas y ácido fólico está asociado con una supervivencia prolongada de la fístula arteriovenosa. Es importante realizar ensayos aleatorizados para verificar nuestra observación.

## INTRODUCCIÓN

La disfunción del acceso vascular, responsable de aproximadamente el 20% de las hospitalizaciones

en pacientes en programa de hemodiálisis<sup>1</sup>, es una de las causas más importantes de morbilidad. Las fístulas arteriovenosas nativas tienen un índice de permeabilidad primaria al año extremadamente variable, oscilando entre el 40 y el 80%<sup>2,3</sup>.

Las principales causas de disfunción precoz del acceso vascular nativo son su fracaso técnico, estrategia de creación de una nueva fístula, patología cardiovascular (principalmente insuficiencia cardíaca) y referencia tardía al servicio de nefrología. Las concentraciones elevadas de urea pueden reducir la función endotelial y cardíaca, empeorando el flujo sanguíneo al acceso vascular<sup>4</sup>. Además, la atención nefrológica tardía se asocia con un uso más frecuente a corto plazo de catéteres venosos centrales, cuyas complicaciones pueden aumentar el riesgo de

DOI of original article: 10.1016/j.avsg.2008.08.033.

Presentado parcialmente en el XLIV ERA-EDTA Congress, Barcelona, España, 21-24 de junio de 2007.

Nephrology and Dialysis Unit, Vimercate Hospital, Vimercate 20059, Italia.

Correspondencia: Marco Righetti, MD, Nephrology and Dialysis Unit, Vimercate Hospital, Via C Battisti 23, 20059 Vimercate, Italia. Correo electrónico: righettim@hotmail.com

Ann Vasc Surg 2009; 23: 491-497

DOI: 10.1016/j.avsp.2009.10.015

© Annals of Vascular Surgery Inc.

Publicado en la red: 29 de octubre de 2008

fracaso de la fístula arteriovenosa, especialmente debido a una estenosis venosa central y a su canulación precoz<sup>5</sup>.

La principal causa de fracaso diferido es la hiperplasia de la neointima, que conduce al desarrollo de estenosis y posterior trombosis, aunque sus mecanismos no son bien conocidos<sup>6</sup>. En los últimos años, los índices de permeabilidad primaria tardía de la fístula arteriovenosa no han mejorado debido a que el número de pacientes ancianos, con comorbilidades severas, ha aumentado y no se han introducido nuevos métodos terapéuticos. En este artículo se analiza la acción de algunos fármacos sobre los índices de permeabilidad primaria tardía del acceso vascular para hemodiálisis.

## OBJETIVO Y MÉTODOS

Realizamos un estudio a largo plazo de casos y controles, en un único centro, para analizar qué factores y/o fármacos pueden afectar al índice de permeabilidad primaria tardía de los accesos vasculares nativos para hemodiálisis. La inclusión de pacientes comenzó en enero de 2001 y acabó en diciembre de 2004. El período de seguimiento finalizó en diciembre de 2007. Escogimos a pacientes con una fístula arteriovenosa nativa colocada antes o después de empezar el tratamiento de diálisis. Excluimos 11 fístulas arteriovenosas con disfunción primaria precoz, considerando como tal a aquellos casos en los que la fístula no llegó a desarrollarse suficientemente para su utilización o falló durante el primer mes. Analizamos los datos de 60 pacientes nuevos en programa de hemodiálisis. El fracaso de la fístula se definió como una trombosis súbita de la misma o la aparición de una estenosis que requirió intervención, detectados mediante fistulografía tras la sospecha durante el seguimiento. Cada mes se determinaron las concentraciones de hemoglobina, sodio, potasio, calcio y fósforo. Cada 3 meses se comprobaron los niveles de parathormona, la tasa de catabolismo proteico y albúmina, mientras que las concentraciones de homocisteína, ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> se analizaron cada 4 meses. Los datos relativos al tratamiento se recogieron en una base de datos Access de Microsoft (Redmond, WA). La distribución aleatorizada de los pacientes para tratamiento con ácido fólico se realizó según protocolo previamente publicado<sup>7</sup>. Los pacientes tratados con estatinas, antiagregantes plaquetarios e hipotensores iniciaron el tratamiento justo antes de entrar en el estudio. En ocasiones, modificamos las pautas durante el período de seguimiento según las necesidades de los pacientes. Clasificamos a los pacientes en tratamiento con un fármaco cuando el período de

tratamiento duró como mínimo más de la mitad del tiempo de seguimiento de ese paciente. El análisis estadístico se realizó mediante el software SPSS (SPSS, Inc., Chicago, IL). Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  error estándar de la media. Las variables continuas se compararon utilizando el test t de Student o el test de suma de rangos de Wilcoxon. Las variables nominales se compararon utilizando el test chi cuadrado. Se realizó el análisis de multivarianza para determinaciones repetidas en las mediciones seriadas de variables continuas. Utilizamos un análisis de regresión por pasos para investigar los factores predictivos independientes de los criterios de valoración. Analizamos el índice de permeabilidad primaria tardía de la fístula arteriovenosa nativa utilizando el método Kaplan-Meier (KM). Los pacientes censurados incluían aquellos que no presentaron un fracaso del acceso vascular, fueron trasladados a otro centro de diálisis, recibieron un trasplante renal o fallecieron con el acceso de larga permeabilidad. Se realizó el test de rango logarítmico para las comparaciones de variables únicas. Se utilizó un análisis de regresión logística para comprobar qué variables independientes se correlacionaron con el índice de permeabilidad primaria tardía de la fístula arteriovenosa. El nivel de significancia se estableció en  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

La *tabla I* muestra los datos iniciales de los pacientes clasificados por sucesos. Muchos factores, como edad, comorbilidades, referencia al servicio de nefrología, colocación de catéter venoso central al inicio de la hemodiálisis, tiempo transcurrido entre la intervención y la primera canulación del acceso, tipo de fístula arteriovenosa, valores de la presión arterial, parámetros bioquímicos iniciales y tratamiento antiagregante plaquetario, no estuvieron asociados con el índice de permeabilidad primaria tardía. Detectamos que las concentraciones plasmáticas basales de homocisteína fueron menores en los pacientes sin sucesos (concentraciones de homocisteína de  $25,6 \pm 2,0$  frente a  $29,5 \pm 2,2$  mmol/l, respectivamente,  $p =$  no significativa [ns]).

El seguimiento promedio fue de 25 meses. Las concentraciones plasmáticas de homocisteína durante el seguimiento estuvieron asociadas directamente con el fracaso del acceso vascular (*odds ratio*  $28,5 \pm 1,9$  frente a  $22,3 \pm 1,2$  mmol/l,  $p < 0,01$ ). Las concentraciones séricas de folato tendieron a relacionarse indirectamente con el fracaso de la fístula (*odds ratio*  $11,5 \pm 1,2$  frente a  $14,6$  frente a  $1,1$  ng/ml,  $p = 0,06$ ). Muchas variables no

**Tabla I.** Datos iniciales de los pacientes, en conjunto y divididos por suceso

Variable	Todos los pacientes (n = 60)	Ausencia de suceso (n = 30)	Suceso (n = 30)	p
Edad (años)	68 ± 2	67 ± 2	68 ± 2	ns
Índice de comorbilidad de Charlson	7,6 ± 0,4	7,9 ± 0,6	7,3 ± 0,5	ns
Proteína C reactiva (mg/dl)	0,7 ± 0,2	1,0 ± 0,3	0,4 ± 0,1	ns
Referencia temprana/tardía (n)	32/28	16/14	16/14	ns
Folato (ng/ml)	10,4 ± 0,8	10,3 ± 1,2	10,5 ± 1,2	ns
Homocisteína (mmol/l)	27,6 ± 1,5	25,6 ± 2,0	29,5 ± 2,2	ns
Colesterol HDL (mg/dl)	49 ± 2	49 ± 3	49 ± 2	ns
Hemoglobina (g/dl)	10,5 ± 0,2	10,3 ± 0,3	10,6 ± 0,2	ns
Colesterol LDL (mg/dl)	106 ± 4	102 ± 6	110 ± 6	ns
Parathormona (pg/ml)	323 ± 48	298 ± 78	348 ± 57	ns
Tiempo hasta la primera canulación (días)	99 ± 23	106 ± 35	91 ± 31	ns
Colesterol total (mg/dl)	186 ± 5	181 ± 7	190 ± 7	ns
Triglicéridos (mg/dl)	163 ± 13	169 ± 20	157 ± 16	ns
Vitamina B <sub>12</sub> (ng/l)	494 ± 31	508 ± 49	480 ± 39	ns

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; ns: no significativo.

estuvieron asociadas con el fracaso del acceso vascular (tabla II). El 50% de nuestros pacientes (30 de 60) presentaron disfunción del acceso vascular. Diez de los 30 pacientes sin fracaso del acceso vascular finalizaron el período de seguimiento, mientras que los 20 restantes sin disfunción del acceso vascular no finalizaron el período de seguimiento por los siguientes motivos: 5 pacientes se trasladaron a otro centro de diálisis, 2 recibieron un trasplante renal y 13 fallecieron. La figura 1 muestra la curva KM de supervivencia con respecto al índice de permeabilidad primaria de la fístula, que fue del 75,1% a los 12 meses, 58,5% a los 24 meses y del 50% a los 987 días.

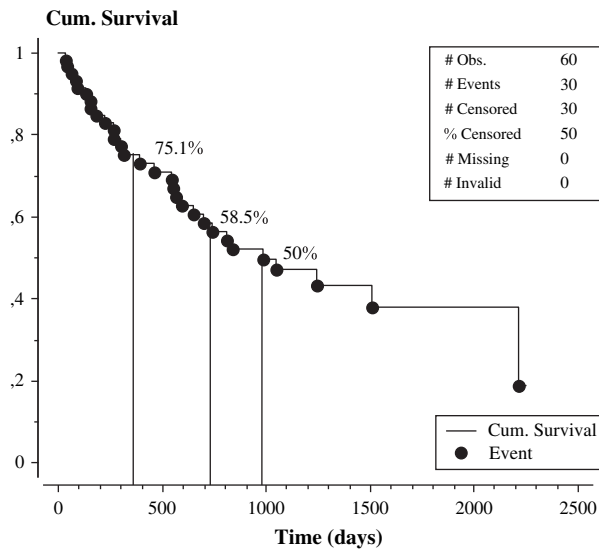
La tabla III muestra el número de pacientes tratados con cada fármaco y el número absoluto o el índice de fracaso de la fístula arteriovenosa según el tipo de tratamiento. Veintisiete pacientes estaban en tratamiento con 5 mg/día de ácido fólico por vía oral y 15 recibían estatinas: 9 tomaban 10-20 mg/día de atorvastatina y seis dosis de 10-20 mg/día de simvastatina. La figura 2 muestra la tasa de fístulas arteriovenosas con o sin acontecimientos adversos con respecto al tratamiento con ácido fólico, estatinas y antiagregantes plaquetarios. Los pacientes que recibieron tratamiento con ácido fólico presentaron una tasa de fracasos del acceso vascular menor que aquellos sin tratamiento, 37% (10 de 27) frente al 61% (20 de 33) ( $\chi^2 = 3,3$ ,  $p = 0,07$ ). Los pacientes tratados con estatinas presentaron una tasa de fracaso del acceso vascular menor que aquellos sin tratamiento con estatinas, 33% (5 de 15) frente al 56% (25 de 45) ( $\chi^2 = 2,2$ ,  $p = 0,1$ ). Además, los pacientes tratados con ácido fólico y estatinas presentaron una tasa de fracaso del acceso vascular menor (1 de 7, 14%) que los tratados con

**Tabla II.** Datos de los pacientes durante el seguimiento, divididos por suceso

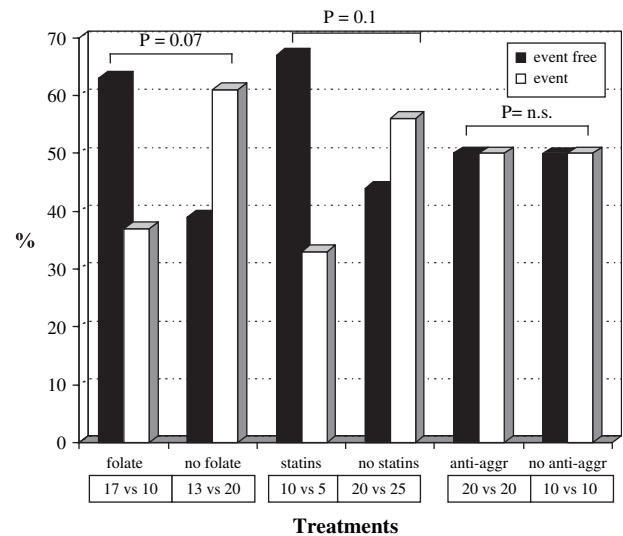
Variable	Ausencia de suceso (n = 30)	Suceso (n = 30)	p
Proteína C reactiva (mg/dl)	1,2 ± 0,4	0,5 ± 0,1	ns
Folato (ng/ml)	14,6 ± 1,1	11,5 ± 1,2	0,06
Homocisteína (mmol/l)	22,3 ± 1,2	28,5 ± 1,9	< 0,01
Colesterol HDL (mg/dl)	50 ± 3	50 ± 2	ns
Hemoglobina (g/dl)	10,7 ± 0,2	10,8 ± 0,2	ns
Colesterol LDL (mg/dl)	96 ± 5	100 ± 6	ns
Parathormona (pg/ml)	298 ± 60	324 ± 54	ns
Colesterol total (mg/dl)	179 ± 7	181 ± 7	ns
Triglicéridos (mg/dl)	184 ± 27	158 ± 17	ns
Vitamina B <sub>12</sub> (ng/l)	549 ± 42	493 ± 37	ns
Presión arterial sistólica (mmHg)	148 ± 2	153 ± 4	ns
Presión arterial diastólica (mmHg)	78 ± 1	79 ± 2	ns

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; ns: no significativo.

ácido fólico o estatinas (13 de 28, 46%) y que los pacientes sin tratamiento (16 de 25, 64%). Observamos una tendencia hacia la significación estadística cuando comparamos los pacientes tratados con ácido fólico o estatinas ( $n = 28$ ) y los pacientes sin ninguno de ambos fármacos ( $n = 25$ ) ( $\chi^2 = 1,7$ ,  $p = ns$ ). Se alcanzó la significación estadística al comparar los pacientes con tratamiento combinado de ácido fólico y estatinas ( $n = 7$ ) y los pacientes sin ninguno de ellos ( $n = 25$ ) ( $\chi^2 = 5,4$ ,  $p < 0,05$ ). Es más, la curva KM de supervivencia (fig. 3) mostró que los pacientes tratados con ácido fólico y/o



**Fig. 1.** Índice de permeabilidad primaria tardía de la fístula arteriovenosa nativa. Cum. Survival = Supervivencia acumulada. # Obs. = # Obs. # Events = # Sucesos. # Censored = # Censurados. % Censored = % Censurados. # Missin = # Ausentes. # Invalid = # Invalidos. Event Times = Momento del suceso. Time (days) = Tiempo (días).



**Fig. 2.** Índice de permeabilidad primaria tardía de la fístula arteriovenosa en función del suceso y los fármacos. n.s.: no significativo. Event free = sin sucesos. Event = suceso. Folate = folato. No folate = sin folato. Statins = estatinas. No statins = sin estatinas. Anti-aggr = antiag. plaquetario. No anti-aggr = sin antiag. plaquetario. Treatments = Tratamientos.

**Tabla III.** Número de pacientes y sucesos del acceso vascular según el tipo de tratamiento (datos expresados en número absoluto y porcentaje)

Variable	Pacientes tratados	Fracaso	Ausencia de fracaso
Ácido fólico	27	10 (37,0%)	17 (73,0%)
Estatinas	15	5 (33,3%)	10 (66,7%)
Ácido fólico o estatinas	28	13 (46,4%)	15 (53,6%)
Ácido fólico y estatinas	7	1 (14,0%)	6 (86,0%)
Ácido fólico y/o estatinas	35	14 (40,0%)	21 (60,0%)
Antiagregantes plaquetarios	40	20 (50,0%)	20 (50,0%)
Antagonistas SRA	12	4 (33,3%)	8 (66,7%)

SRA: sistema renina-angiotensina.

estatinas (n = 35) presentaron un índice de permeabilidad primaria del acceso significativamente mayor que los pacientes sin ninguno de los tratamientos (n = 25), 81,7% frente a 66% después de 1 año y 71,5% frente a 39,1% después de 2 años ( $\chi^2 = 5,8, p < 0,05$ ).

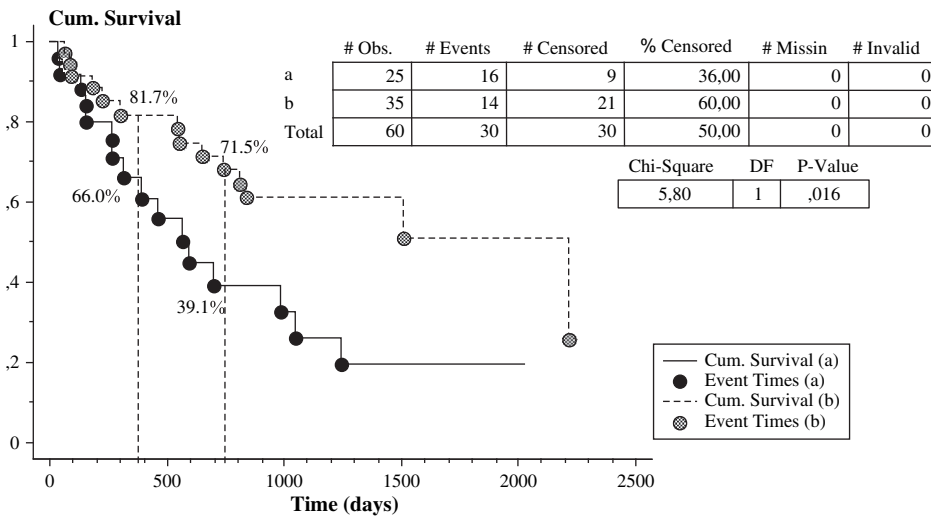
Además, 12 pacientes en tratamiento con antagonistas del sistema renina-angiotensina (7 con inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina [ECA], 4 en tratamiento con sartán, 1 en

tratamiento combinado con IECA y sartán) presentaron un índice de permeabilidad primaria tardía mayor que los pacientes sin tratamiento con IECA o sartán, 67% (8 de 12) frente al 46% (22 de 48), sin que fuera estadísticamente significativo ( $\chi^2 = 1,7, p = 0,2$ ). Por otro lado, el tratamiento con antiagregantes plaquetarios (16 pacientes con 100 mg/día de ácido acetilsalicílico, 20 pacientes con 250 mg/día de ticlopidina y 4 pacientes con tratamiento combinado) no varió el índice de permeabilidad primaria de la fístula. Los pacientes tratados con antiagregantes plaquetarios mostraron la misma tasa de fracaso del acceso vascular (20 de 40, 50%) que los no tratados (10 de 20, 50%). No se observaron diferencias con otros tratamientos, como antagonistas del calcio, betabloqueantes, vitamina D y estimuladores de la eritropoyesis.

Por último, el análisis de regresión logística múltiple, ajustado para los factores de riesgo habituales de fracaso del acceso vascular, mostró que el tratamiento combinado con ácido fólico y estatinas es la única variable independiente significativa que se correlaciona con la tasa de supervivencia primaria tardía de la fístula ( $\chi^2 = 5,8, p < 0,05$ ).

## DISCUSIÓN

Este estudio muestra por primera vez que el índice de permeabilidad primaria tardía de la fístula



**Fig. 3.** Índice de permeabilidad primaria tardía de la fístula arteriovenosa en función del tipo de tratamiento (el grupo a está formado por 25 pacientes sin tratamiento con ácido fólico o estatina; el grupo b está formado por 35 pacientes en tratamiento con ácido fólico o estatina como mínimo: 28 pacientes solamente con ácido fólico o estatina y 7 pacientes tratados con ambos). Cum. Survival = Supervivencia acumulada. # Obs. = # Obs. # Events = # Sucesos. # Censored = # Censurados. % Censored = % Censurados. # Missin = % Ausentes. # Invalid = # Invalidos. Chi-Square = Chi cuadrado. DF = DF. P-Value = Valor p.

arteriovenosa nativa mejora con el tratamiento combinado de ácido fólico y estatinas. Los pacientes tratados con uno de ellos, pero mejor con ambos fármacos, presentaron un índice de permeabilidad primaria de la fístula arteriovenosa nativa más alto que los pacientes sin tratamiento. Tras estos resultados, creemos que sería apropiado realizar un ensayo aleatorizado y multicéntrico para verificar si el tratamiento combinado, con como mínimo estos dos fármacos, mejora el índice de permeabilidad primaria del acceso vascular en los pacientes hemodializados.

El ácido fólico, las estatinas y los antagonistas del sistema renina-angiotensina han demostrado un efecto protector del endotelio. Recientemente se ha demostrado en pacientes homocistinúricos<sup>8</sup>, dializados<sup>7</sup> y en la población general<sup>9</sup> que el tratamiento reductor de la homocisteína con ácido fólico mejora la morbilidad y la mortalidad cardiovascular<sup>10,11</sup>. Además, se ha demostrado que la concentración basal de homocisteína tiene una relación directa con el fracaso de la fístula<sup>12</sup>. Los resultados de este estudio sugieren una tendencia hacia una relación entre las concentraciones basales de homocisteína y el fracaso del acceso vascular, aunque dicha diferencia no fue estadísticamente significativa, probablemente debido al número reducido de pacientes en nuestro grupo de estudio. El nuevo hallazgo es que los pacientes tratados con ácido fólico que presentan concentraciones plasmáticas elevadas de folato y bajas de homocisteína, detectadas a menudo durante

el seguimiento, tienen un mejor índice de permeabilidad primaria tardía de la fístula arteriovenosa. Creemos, aunque no podemos excluir un efecto directo del tratamiento con ácido fólico en el endotelio<sup>13</sup>, y que este resultado tiene una relación más clara cuando se asocia con una disminución de la concentración plasmática de homocisteína. Por tanto, los ensayos futuros deben centrarse en normalizar la hiperhomocisteinemia mediante el tratamiento con complejo vitamínico B<sup>14</sup>, hemodiafiltración<sup>15,16</sup>, diálisis diaria estándar con bicarbonato<sup>17</sup>, N-acetilcisteína<sup>18</sup> y otros fármacos capaces de reducir la hiperhomocisteinemia<sup>19</sup>.

Se ha demostrado el efecto protector de las estatinas sobre el endotelio además de su capacidad hipolipemiente<sup>20</sup>. Las estatinas, p. ej., al reducir la producción del inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1 en las células del endotelio y la musculatura lisa, ejercen sus efectos protectores modificando el balance en la zona de las lesiones vasculares hacia un aumento de la fibrinólisis, reduciendo el riesgo de formación de trombos<sup>21</sup>. Además, se ha demostrado que las estatinas, al aumentar la movilización de las células progenitoras endoteliales desde la médula ósea, inhiben la estenosis vascular como consecuencia de la hiperplasia de la neoíntima, optimizando el balance entre las células progenitoras endoteliales y las células progenitoras de la musculatura lisa<sup>22</sup>. Nuestros resultados demuestran que cerca del 70% de los pacientes en hemodiálisis y en tratamiento con

estatinas no presentan fracaso primario de la fístula y este resultado es independiente de la eficacia hipolipemiente, lo que confirma la idea de que el efecto pleiotrópico de las estatinas protege de la hiperplasia de la neointima.

También detectamos que los pacientes en hemodiálisis tratados con antagonistas del sistema renina-angiotensina tienen una tendencia hacia una tasa significativamente menor de fracasos del acceso vascular y que este efecto protector del endotelio no depende de los valores de presión arterial. Estos resultados concuerdan con la hipótesis de un efecto beneficioso de estos fármacos, similar al recientemente descrito en un análisis retrospectivo que mostró el efecto protector de los IECA<sup>23</sup> en los implantes para accesos vasculares. Nuestros datos confirman no solamente los resultados de Saran et al<sup>23</sup>, quienes observaron una reducción significativa del riesgo de fracaso de la fístula con el uso de IECA (riesgo relativo [RR] = 0,56,  $p < 0,01$ ), sino también los resultados de Gradzki et al<sup>24</sup>, quienes mostraron un riesgo menor de fracaso del implante en pacientes tratados con IECA (RR = 0,32,  $p < 0,01$ ). Así mismo, los resultados de Garrancho et al<sup>25</sup> son similares a los anteriormente referidos, con una reducción del RR del 30%. Se han propuesto varios mecanismos para este efecto protector: inhibición de la hiperplasia de la íntima, proliferación y migración de las células de la musculatura lisa.

Además, este estudio muestra que el tratamiento con antiagregantes plaquetarios no es útil para mejorar el índice de permeabilidad primaria tardía de la fístula arteriovenosa nativa, lo que confirma los resultados de un ensayo comparativo aleatorizado que demostró que no existía efectos beneficiosos significativos con el tratamiento de ácido acetilsalicílico y clopidogrel para la prevención de la trombosis del implante<sup>26</sup>. Muchos ensayos han abordado la eficacia de los fármacos antiagregantes plaquetarios para prevenir al fracaso precoz de las fístulas arteriovenosas nativas. El mayor de ellos<sup>27</sup> mostró unos índices de trombosis de la fístula en los grupos placebo y ticlopidina del 19 y 12% respectivamente, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Además, los resultados del ensayo Dialysis Access Consortium sobre clopidogrel<sup>28</sup> nos indican que el uso de clopidogrel no está asociado con una mejora de la permeabilidad de la fístula.

Este estudio monocéntrico de pequeño tamaño no es concluyente con respecto a la elección de los fármacos protectores del endotelio de las fístulas arteriovenosas de los pacientes en hemodiálisis, pero esperamos que alentará a nefrólogos y cirujanos vasculares para verificar estos resultados

mediante estudios aleatorizados multicéntricos. Así pues, en el futuro quizá será posible tratar la hiperplasia de la neointima con nuevos fármacos<sup>29,30</sup>, pero en la actualidad, algunos fármacos en uso, como el ácido fólico y las estatinas, parecen ser los más interesantes para prolongar la supervivencia de la fístula arteriovenosa.

---

*Agradecemos especialmente a las enfermeras de hemodiálisis las observaciones de las fístulas arteriovenosas y las mediciones del flujo sanguíneo de los accesos vasculares. También damos las gracias a los compañeros del Second Division of General Surgery y del Radiology Department, Vimercate Hospital, por su importante papel, respectivamente, en la creación de las fístulas arteriovenosas quirúrgicas y el diagnóstico y tratamiento de la estenosis de las fístulas arteriovenosas.*

#### REFERENCES

1. Rayner HC, Pisoni RL, Bommer J, et al. Mortality and hospitalization in haemodialysis patients in five European countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004;19: 108-120.
2. Schwab SJ, Harrington JT, Singh A, et al. Vascular access for hemodialysis. *Kidney Int* 1999;55:2078-2090.
3. Roy-Chaudhury P, Sukhatme VP, Cheung AK. Hemodialysis vascular access dysfunction: a cellular and molecular viewpoint. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1112-1127.
4. Ravani P, Brunori G, Mandolfo S, et al. Cardiovascular comorbidity and late referral impact arteriovenous fistula survival: a prospective multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:204-209.
5. Ravani P, Barrett B, Mandolfo S, et al. Factors associated with unsuccessful utilization and early failure of the arteriovenous fistula for hemodialysis. *J Nephrol* 2005;18:188-196.
6. Roy-Chaudhury P, Kelly BS, Zhang J, et al. Hemodialysis vascular access dysfunction: from pathophysiology to novel therapies. *Blood Purif* 2003;21:99-110.
7. Righetti M, Serbelloni P, Milani S, Ferrario GM. Homocysteine-lowering vitamin B treatment decreases cardiovascular events in hemodialysis patients. *Blood Purif* 2006;24:379-386.
8. Yap S, Boers GHJ, Wilcken B, et al. Vascular outcome in patients with homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency treated chronically. A multicenter observational study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21: 2080-2085.
9. Yang Q, Botto LD, Erickson JD, et al. Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. *Circulation* 2006;113:1335-1343.
10. Wang X, Qin X, Demirtas H, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007;369:1876-1882.
11. Righetti M. Homocysteine-lowering vitamin B treatment decreases cardiovascular events in hemodialysis patients. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:1586-1589.
12. Mallamaci F, Bonanno G, Seminara G, et al. Hyperhomocysteinemia and arteriovenous fistula thrombosis in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45:702-707.
13. Righetti M. Folate metabolism dysfunction. *G Ital Nefrol* 2008;25:32-41.

14. Righetti M, Tommasi A, Lagona C, La Rosa L, Uccellini M, Sessa A. Effective homocysteine-lowering vitamin B treatment in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2004;24:373-377.
15. Righetti M, Ferrario GM, Serbelloni P, Milani S, Tommasi A. Homocysteine reduction rate in internal haemodiafiltration: a comparison with other mixed dialysis therapies. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2034-2035.
16. Beerenhout C, Luik AJ, Jeuken-Mertens SGJ, et al. Pre-dilution on-line haemofiltration vs. low flux haemodialysis: a randomised prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1155-1163.
17. Friedman AN, Bostom AG, Levy AS, Rosenberg IH, Selhub J, Pierratos A. Plasma total homocysteine levels among patients undergoing nocturnal vs. standard hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:265-268.
18. Scholze A, Rinder C, Beige J, Riezler R, Zidek W, Tepel M. Acetylcysteine reduces plasma homocysteine concentration and improves pulse pressure and endothelial function in patients with end stage renal failure. *Circulation* 2004;109:369-374.
19. Righetti M. Homocysteine and folate therapy in dialysis patients. *Lett Drug Des Discov* 2006;3:351-355.
20. Vaughan CJ, Gotto AM, Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1-10.
21. Wiesbauer F, Kaun C, Zorn G, Maurer G, Huber K, Wojta J. HMG CoA reductase inhibitors affect the fibrinolytic system of human vascular cells in vitro: a comparative study using different statins. *Br J Pharmacol* 2002;135:284-292.
22. Szmítko PE, Fedak PW, Weisel RD, Stewart DJ, Kutryk MJ, Verma S. Endothelial progenitor cells: new hope for a broken heart. *Circulation* 2003;107:3093-3100.
23. Saran R, Dykstra DM, Wolfe RA, Gillespie B, Held PJ, Young EW. Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. Association between vascular access failure and the use of specific drugs: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2002;40:1255-1263.
24. Gradzki R, Dhingra RK, Port FK, Roys E, Weitzel WF, Messana JM. Use of ACE inhibitors is associated with prolonged survival of arteriovenous grafts. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1240-1244.
25. Garrancho JM, Kirchgessner J, Arranz M, et al. Haemoglobin level and vascular access survival in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2453-2457.
26. Kaufman JS, O'Connor TZ, Zhang JH, et al. Veterans Affairs Cooperative Study Group on Hemodialysis Access Graft Thrombosis. Randomized controlled trial of clopidogrel plus aspirin to prevent hemodialysis access graft thrombosis. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2313-2321.
27. Gröntoft KC, Larsson R, Mulec H, Weiss LG, Dickinson JP. Effects of ticlopidine in arteriovenous fistula surgery in uremia. *Fistula Study Group. Scand J Urol Nephrol* 1998;32:276-283.
28. Dember LM, Beck GJ, Allon M, Dialysis Access Consortium (DAC) Study Group. Effect of clopidogrel on early failure of arteriovenous fistulas for hemodialysis: a randomized controlled trial. *J A M A* 2008;299:2164-2171.
29. Roy-Chaudhury P, Kelly BS, Miller MA, et al. Venous neointimal hyperplasia in polytetrafluoroethylene dialysis grafts. *Kidney Int* 2001;59:2325-2334.
30. Fuster V, Charlton P, Boyd A. Clinical protocol. A phase IIb, randomized, multicenter, double blind study of the efficacy of Trinam (EG004) in stenosis prevention at the graft-vein anastomosis site in dialysis patient. *Hum Gene Ther* 2001;12:2025-2027.