



# Prevención del riesgo cardiovascular en diálisis: un difícil objetivo

R. Pérez García, P. Rodríguez Benítez, D. Carretero, R. Jofre, R. Amann, M. L. Fernández Rodríguez y J. M. López Gómez

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

## INTRODUCCIÓN

Los pacientes con insuficiencia renal crónica presentan alteraciones en la respuesta inmune, tanto específica como inespecífica<sup>1</sup>. Se les puede considerar como inmunodeficientes<sup>1</sup>. La hemodiálisis (HD) no soluciona la mayoría de estos trastornos e incluso añade nuevos, al aumentar la exposición del paciente a materiales bioincompatibles, endotoxinas y sustancias, como el acetato del líquido de diálisis, capaces de estimular a las células presentadoras del antígeno. Esta situación se acompaña de un predominio de citoquinas proinflamatorias sobre las antiinflamatorias<sup>1,2</sup> y de ahí que algunos de estos enfermos mantengan una reacción de fase aguda «cronificada». Los reactantes de fase aguda positivos, como la proteína C reactiva (PCR) y el fibrinógeno están, con frecuencia, aumentados en el suero y los negativos, como la albúmina y prealbúmina, disminuidos. Estos reactantes de fase aguda son capaces de predecir el riesgo de muerte en esta población, incluso después de haber ajustado la mortalidad a otros factores, tales como la edad, el sexo o la diabetes<sup>3-7</sup>.

La mortalidad de los pacientes en diálisis, corregida para la edad y el sexo, es varias veces mayor que la del resto de la población. En ellos, las causas de muerte cardiovascular son las más frecuentes. Este predominio de muerte de causa cardiovascular es mucho más acusado en el Norte de Europa y en los Estados Unidos que en el Sur de Europa. Por otro lado, no debemos olvidar que en el Registro Español de tratamiento renal sustitutivo de 2002<sup>8</sup>, la tasa de mortalidad por causas infecciosas representa una cuantía semejante a la cardiovascular. Esta mortalidad infecciosa se relaciona con el déficit inmunológico y con el estado nutricional de estos pacientes. Por ello, un buen factor predictivo de riesgo de muerte en HD debería valorar no sólo el riesgo cardiovascular sino también la nutrición y la cantidad y calidad de la diálisis. Estos factores de riesgo cardiovascular e infección están imbricados en el síndrome MIA, descrito en los pacientes en HD<sup>9</sup>. Es precisamente su prevención lo que debería consti-

tuir el principal objetivo para disminuir la elevada mortalidad de esta población.

El sustrato de la muerte cardiovascular es la arteriosclerosis, que en estos pacientes es calificada de acelerada<sup>10,11</sup>. La uremia, por sí misma, es capaz de aumentar las placas de ateroma<sup>11</sup>, pero además, muchos de los mecanismos aterogénicos están alterados en los pacientes en diálisis. Es el caso del estrés oxidativo, la angiotensina II y las citoquinas proinflamatorias, como la IL-6, que influyen de manera decisiva en la evolución de las placas de ateroma. Por otro lado, las placas de ateroma de los pacientes urémicos presentan ciertas peculiaridades como ocurre con el hecho de que con elevada frecuencia están calcificadas. La mayor tendencia a las calcificaciones extraóseas de los pacientes en diálisis está ligada a este proceso, siendo la hiperfosfatemia uno de sus factores condicionantes<sup>3,11-16</sup>.

Los pacientes en diálisis tienen factores de riesgo cardiovascular comunes a la población general: hipertensión arterial; dislipemia; tabaquismo; obesidad, sedentarismo. Todos ellos deben ser prevenidos y tratados, teniendo en cuenta las características propias de estos enfermos.

Junto a estos factores de riesgo comunes a la población general, los pacientes en diálisis presentan factores de riesgo específicos, unos dependientes de la uremia y otros de la técnica de diálisis. Hemos mencionado anteriormente como factores importantes asociados a la uremia los desbalances existentes entre agentes oxidantes y antioxidantes, de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias y la angiotensina II. La retención de sustancias urémicas difíciles de eliminar por diálisis convencional como la DMA (dimetil-L-arginina asimétrica) o el factor D del complemento son otros elementos a tener en cuenta<sup>19,20</sup>. Entre los factores asociados a la diálisis destacan la biocompatibilidad del dializador, líneas y agujas, así como los componentes y contaminantes del líquido de diálisis (LD).

La membrana del dializador y su capacidad de estimular directamente o a través de la activación del complemento, a los monocitos, aumentado la producción de citoquinas, constituye uno de los de-

sencadenantes específicos de inflamación en los pacientes en hemodiálisis. El comportamiento de las membranas de HD en este aspecto es muy variable, siendo unas claramente más biocompatibles que otras. En este sentido y respecto a los componentes del LD destacan sustancias como el acético en la HD con bicarbonato y la glucosa en diálisis peritoneal, sin olvidarnos de los contaminantes, tales como las cloraminas o las sustancias pirogénicas, capaces de estimular a las células presentadoras de antígeno, fundamentalmente a las endotoxinas (ET)<sup>21-24</sup>. Estas sustancias pirogénicas, no sólo pueden provenir del LD<sup>17,18</sup>, sino también de infecciones clínicas y subclínicas o bien, pasar desde el intestino a través de una barrera intestinal alterada. Su capacidad de estimular a los monocitos y provocar inflamación es enorme, fundamentalmente cuando existen otros estímulos ocoadyuvantes. La presencia concomitante del estímulo de la membrana, el ácido acético y las ET del LD, constituyen el mayor estímulo para la inflamación específica de la HD. Todos estos factores específicos deben ser tratados o eliminados, no existiendo una única solución a no ser la recuperación de la función renal *ad integrum*.

El líquido de diálisis es uno de los elementos fundamentales del tratamiento con hemodiálisis. Problemas como la amiloidosis dialítica que se creía fundamentalmente ligada a la membrana del dializador, se ha visto que dependen también de la pureza del mismo<sup>25,26</sup>. Así, unidades de hemodiálisis, que han mejorado el problema de contaminación bacteriana del LD y su nivel de ET, logran disminuir radicalmente la incidencia de síndrome del túnel carpiano<sup>25,26</sup>. El síndrome «MIA», malnutrición, inflamación y arterioesclerosis, estaría mediado por citoquinas (CQ) y moléculas de adhesión y tendría en la endotoxemia uno de sus principales desencadenantes. En general, se han relacionado con la calidad del LD, la arterioesclerosis acelerada, la malnutrición, la anemia, el estrés oxidativo y la amiloidosis dialítica<sup>2-6,25-32</sup>.

Se ha demostrado que las ET pueden pasar a la sangre a través del dializador. Este paso depende no sólo de la cantidad de ET sino también de su calidad y aunque el transporte se lleva a cabo, fundamentalmente por retrofiltración<sup>21</sup>, las de pequeño peso molecular también pueden pasar por retrodifusión. Las ET pueden atravesar cualquier tipo de membrana de hemodiálisis, aunque se ha observado que con las membranas de alta permeabilidad, en las que la retrofiltración es más común, lo hacen con mayor facilidad, siendo las reacciones a pirógenos mucho más frecuentes que con las membranas de baja. Existen membranas de diálisis con capacidad de adsorber ET, como son la Polisulfona,

Posidina y la Poliamida, que pueden disminuir su paso<sup>18</sup>. Una vez en la sangre, las ET son capaces de activar los monocitos e inducir la formación de CQ. Esta activación monocitaria no es lineal y en ella intervienen distintos factores que pueden aumentar o disminuir la producción de CQ. Se trata de un proceso multifactorial, en el que influyen la cantidad y tipo de toxina, el tipo de membrana, distintos factores plasmáticos y la actuación concomitante de otros sistemas de activación e inactivación monocitaria<sup>22</sup>. Se sabe que la presencia de proteínas o sangre entera es un factor potenciador de este proceso de activación y en la actualidad, se conocen al menos dos proteínas, una transportadora (LBP, proteína de unión a lipolisacáridos) y otra con capacidad de permeabilidad (BPI), que son necesarias para que este proceso se lleve a cabo<sup>33</sup>. Es muy importante la presencia concomitante de otros estímulos o señales, como la activación del complemento y finalmente, para complicar más este fenómeno, entran en juego algunas CQ contrarreguladoras como la IL-10<sup>34</sup>. Lo anterior justifica la importancia que tanto el estado de nutrición como el del sistema inmune tienen en este campo.

El monocito, como célula efectora, integra los diversos estímulos y produce una liberación crónica de citoquinas. El conocimiento de sus receptores de membrana, fundamentalmente el CD14<sup>35</sup>, ha venido a confirmar cómo las endotoxinas son su principal estímulo. Sin embargo, existiría la necesidad de otros estímulos concomitantes, como el complemento CD16, para que las CQ fuesen secretadas<sup>35</sup>.

Las CQ y fundamentalmente la IL-6 son capaces de desencadenar una reacción de fase aguda, cuya principal expresión es el cambio en la síntesis de proteínas por el hígado. Algunas de estas proteínas, como la albúmina y prealbúmina, se empiezan a sintetizar en menor cuantía y otras, por el contrario, aumentan su producción, como ocurre con la PCR y la sustancia sérica amiloidea A (SAA). Parece ser que la PCR no solo sería un marcador de fase aguda, sino que tendría un papel como mediador de inflamación y lesión vascular. Los niveles de PCR en muchos pacientes en hemodiálisis se encuentran crónicamente aumentados y se relacionan con algunos aspectos como la mortalidad, la arterioesclerosis, el estado nutricional y algunas comorbilidades que implican inflamación-infección. También se ha relacionado los niveles de PCR con características de la técnica de hemodiálisis, como son: la retrofiltración, las ET del LD y su eliminación mediante filtros<sup>6,21</sup>.

Para evitar esta situación inflamatoria debemos actuar a diversos niveles: prevenir y tratar las contaminaciones bacterianas del LD; eliminar las ET del LD mediante filtros adecuados en el circuito hi-

**Table I.** Actuaciones para disminuir los factores de riesgo de muerte específicos de los pacientes en hemodiálisis

- *Inflamación crónica:* Evitar infecciones; vacunaciones; ante un aumento de la proteína C reactiva, buscar un foco inflamatorio: existencia de infecciones, tumores o bien una inmunidad contra antígenos extraños, por ejemplo injertos de gore-tex o trasplantes renales «abandonados».
- *Evitar la hiperfosfatemia,* manteniendo un fósforo sérico menor de 5,5 mg/dl y unos productos calcio x fósforo menores de 55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>.
- *Mejorar el líquido de diálisis:*  
Recambiar los tratamientos de agua para diálisis antiguos.  
Utilizar líquido de diálisis ultrapuro.  
Utilizar dos filtros de carbón activado en serie en el pretratamiento del agua.  
Eliminar el ácido acético del líquido de diálisis: HCl.
- *Mejorar la eliminación de moléculas medias y altas:*  
Utilizar dializadores de alta permeabilidad, biocompatibles y técnicas con alto transporte convectivo.  
Diálisis prolongada o diaria.
- *Contrarrestar el desbalance oxidativo:*  
Empleo de tocoferoles, vit. E; vit. C; carnitina; melatonina; evitar déficit de Zn.
- *Tratar la hiperhomocisteinemia:*  
Tratamiento con ácido fólico y coadyuvantes.
- *Otras sustancias a valorar:* IECAS o ARAI; Estatinas.

drúlico de las máquinas de HD; evitar o tratar las infecciones crónicas de los pacientes en HD; usar materiales biocompatibles para evitar estímulos concomitantes de los monocitos y eliminar el acetato, incluso en niveles bajos, del LD. El mantenimiento de un buen estado nutricional en nuestros pacientes en HD, puede influir en una mejor respuesta inmune. La actuación sobre la LBP o la IBP o sobre los receptores de los monocitos o las CQ, se encuentra aún en fases de estudio muy preliminares.

En nuestras Unidades de Diálisis, hemos realizado distintos trabajos en los que se valoran tres de los elementos fundamentales de la cascada proinflamatoria específica de esta población: PCR, IL-6 y Proteína de Unión a los Lipopolisacáridos (LBP). Algunos de ellos, se ha llevado a cabo en colaboración con Unidades de Diálisis Italianas coordinados por el Dr. Panichi<sup>21,36</sup>. El objetivo de estos estudios era relacionar a estos tres mediadores con factores clínicos y bioquímicos e incluso con la mortalidad de estos enfermos.

En un primer estudio, en 84 pacientes no seleccionados de nuestra unidad hospitalaria de HD se relacionó a la PCR con otros factores de la HD y a su vez, con el pronóstico de estos enfermos. En ellos, se realizó una medición basal, a los tres meses y anualmente de PCR e IL6 y fueron seguidos durante cuatro años. La PCR se determinó mediante una prueba inmunorreactiva de gran sensibilidad, 0,001 µg/µL, (Técnica de Nefelometría Laser, Behring Diagnostics), con unos valores normales entre 0,1 y 4 mg/L. Nos encontramos que la PCR estaba elevada respecto a los controles, superior a 5 mg/L, en 47 de los 84 pacientes y mayor de 20 mg/L en 17 de

los mismos, (n = 84, 15,2 ± 18,9 mg/L). Existía una buena correlación de la PCR con la IL6, n = 84, r = 0,65, p < 0,001. Igualmente, se correlacionaba con otros reactantes de fase aguda: prealbúmina, r = -0,47 ; VGS, r = 0,32 y albúmina r = -0,27. En 15 pacientes, su elevación podría deberse al padecimiento de enfermedades intercurrentes que condicionaban inflamación. En 25 pacientes, en los que la PCR también era mayor, existía patología vascular, p < 0,01. Existían diferencias en los niveles de PCR según la membrana y técnica de diálisis utilizada, pero no alcanzaban significación estadística. La diferencia media entre las dos primeras determinaciones de PCR fue de 5 mg/L, mucho menor en los pacientes con valores normales, 1,2 mg/L. La PCR no se comportaba como una variable de distribución normal. Tampoco se comportaba según otros estándares de distribución. Sólo cuando se realizaba su transformación logarítmica tenía una distribución gaussiana. La correlación entre dos valores consecutivos en cada paciente fue r = 0,95, p < 0,001. Esta correlación se mantenía durante dos años perdiéndose posteriormente.

De los 84 pacientes 38 fallecieron durante los 4 años de seguimiento. La supervivencia de los pacientes con niveles iniciales elevados de PCR fue: 79%, 60%, 44%, y 35% al año, 2º, 3º y 4º años. En los pacientes que tenían niveles normales era: 95%, 87%, 76% y 64% (Log Rank p = 0,0032). La diferencia de las dos curvas de supervivencia se establecía en los dos primeros años, 29%, para mantenerse en ese rango hasta los 4 años. El estudio longitudinal para valorar el efecto de la variación temporal de la PCR sobre la supervivencia demos-

tró, en la cohorte estudiada, la disminución progresiva de su valor predictivo. El análisis de COX dio como cofactores predictivos de muerte, la PCR,  $p = 0,0001$ , edad  $p = 0,0011$  y creatinina  $p = 0,026$ . La PCR mantenía su valor predictivo una vez ajustadas las otras variables. En este estudio, se concluyó que la PCR es un factor predictivo independiente de muerte, manteniendo dicho valor predictivo durante los dos primeros años después de su determinación.

En un segundo estudio, realizado en una población similar a la descrita anteriormente, nuestro objetivo fue conocer si la IL-6 aportaba más o diferente información pronóstica que la PCR<sup>36</sup>. Como ya hemos comentado anteriormente, la IL-6 estimula la síntesis de PCR en el hígado y en pacientes en HD, tanto la PCR como la IL-6 tienen un potente valor predictivo de muerte<sup>37,38</sup>. Lo que no se sabe bien es si el valor predictivo de la IL-6 simplemente refleja lo que la PCR, siendo ésta más fácil de medir o por el contrario, su información pronóstica es distinta. Pues bien, en nuestro trabajo, observamos cómo la IL-6 tiene un valor predictivo superior que la PCR para todas las causas de mortalidad, incluida también la cardiovascular. Parece aportar información pronóstica independiente y más conveniente que la aportada por la PCR. De cualquier modo, creemos necesarios más estudios para determinar si los resultados dependen del menor error de medida de la IL-6, de su menor variabilidad o bien, si refleja un fenómeno biológico verdadero. Una hipótesis para explicar estos resultados sería que la IL-6 tiene efectos sobre la nutrición e inmunidad, dos condicionantes importantes de la evolución de las infecciones, siendo éstas, en España, una causa de mortalidad tan importante como la cardiovascular.

La LBP es una proteína de 60 kD sintetizada en el hepatocito, cuyos niveles plasmáticos aumentan en situaciones con exposición a ET. Se une fuertemente a ellas y las transfiere a su receptor monocítico, CD14, potenciando la respuesta del mismo. Por su aparición precoz dentro de la cadena inflamatoria podría ser un marcador útil en el diagnóstico y pronóstico del paciente con complicaciones relacionadas con exposición a bacterias y ET. Así, siguiendo en nuestra línea de trabajo de la inflamación en pacientes en HD, estudiamos el comportamiento de la LBP en esta población y su relación con otros factores considerados implicados en el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS). Para ello, se determinó LBP (inmunoanálisis específico, Immulite®), en 220 pacientes no seleccionados en HD, 121 hombres y 99 mujeres, con una edad media de  $62,2 \pm 14,9$  años y un tiempo medio en HD de  $70 \pm 67$  meses. Simultáneamente

se midieron IL-6, PCR, albúmina, prealbúmina, fibrinógeno, hemoglobina (Hb), IST y dosis de EPO.

Nos encontramos un nivel medio de LBP de  $14,9 \pm 8,8$  ug/ml, (valores normales  $< 12$  ug/ml, 3DT). Tenían valores elevados 117 pacientes, siendo mayores en los que se dializaban con membranas de alta permeabilidad ( $n = 123$ ), que los de baja ( $p = 0,04$ ). Asimismo, presentaban valores de LBP mayores los enfermos que padecían un proceso inflamatorio crónico o agudo ( $n = 69$ ;  $p = 0,000$ ), episodios de ACVA ( $n = 33$ ;  $p = 0,034$ ), vasculopatía periférica ( $n = 60$ ;  $p = 0,04$ ) o cardiopatía crónica no isquémica ( $n = 111$ ;  $p = 0,001$ ). No hubo diferencias en los niveles plasmáticos de LBP según el sexo, la existencia ( $n = 42$ ) o no de fístulas antiguas, que la FAV fuera autóloga (102) o un injerto, que el paciente padeciera ( $n = 67$ ) una hepatopatía crónica o que fuera portador ( $n = 18$ ) de una neoplasia activa. Tampoco encontramos diferencias según la máquina de HD tuviera ( $n = 66$ ) o no filtro de ET. La LBP se correlacionó significativamente y de forma directa, con la PCR ( $p = 0,000$ ), el fibrinógeno ( $p = 0,000$ ), la ferritina ( $p = 0,033$ ), la IL-6 ( $p = 0,002$ ) y el IRE ( $p = 0,001$ ) y de forma inversa con la albúmina ( $p = 0,000$ ), la prealbúmina ( $p = 0,000$ ), el hematocrito ( $p = 0,019$ ) y la hemoglobina ( $p = 0,041$ ). El coeficiente de correlación de la PCR con la IL-6 ( $p = 0,07$ ) fue menor que con la LBP. Las conclusiones de este tercer trabajo fueron que la LBP se relacionaba con los reactantes de fase aguda con una significación mayor que la IL-6, así como con parámetros clínicos implicados en el SRIS y por tanto, es un marcador de inflamación en los pacientes en HD. Sin embargo, será necesario continuar el seguimiento de estos pacientes durante varios años para valorar si es un buen marcador de riesgo de muerte en hemodiálisis.

Ante los resultados obtenidos en este último trabajo, con un alto porcentaje de pacientes con niveles elevados de LBP, decidimos iniciar la política de incorporar filtros de ET en el circuito hidráulico de nuestras máquinas de HD. Aprovechando esta circunstancia, en un cuarto trabajo, se valoró el cambio en los niveles de LBP después de implantar los filtros de ET en los monitores de 56 pacientes en HD. En 17 pacientes, se utilizaron filtros de polietersulfona (PES) y en los 39 restantes de polisulfona (PS). El grupo control, lo formaron 34 pacientes que se mantuvieron sin filtro de ET. Los 90 pacientes del estudio, 44 hombres y 46 mujeres con una edad media de  $64 \pm 13$  años, llevaban en HD de  $69 \pm 61$  meses. Se determinó LBP basal (antes de poner el filtro) y a los 3 meses de su colocación (inmunoanálisis específico, Immulite®). Junto a la LBP, se midieron niveles de IL-6, PCR, albúmina, prealbú-

mina, fibrinógeno, hemoglobina, ferritina y dosis de EPO.

Durante el seguimiento de los pacientes en el estudio, el nivel de ET en el LD pre-ultrafiltro (pre-Uf) aumentó desde niveles inferiores a 0,5 UE/ml en el momento basal, a niveles entre 0,5-1 UE/ml a los 3 meses de la colocación del ultrafiltro. La LBP entre ambas determinaciones aumentó significativamente en los pacientes sin filtro de ET (n = 34; p = 0,03) y se mantuvo sin cambios en los que se colocó éste. Cuando se analiza el aumento de LBP en el grupo control, según la permeabilidad de la membrana, se objetiva que sólo es significativo en el subgrupo de pacientes con dializadores con coeficientes de ultrafiltración superiores a 15 ml/hora/mmHg (n = 28; p = 0,049).

No existían diferencias en los niveles de LBP basal entre el grupo que comenzó con filtro de PES y el de PS, pero la LBP a los tres meses fue mayor en los que tenían filtro de PES (p = 0,018). En los pacientes con filtros de PS, la LBP disminuye a los tres meses de su colocación (n = 39; p = 0,025), siendo esta disminución a expensas del subgrupo con dializadores de baja permeabilidad (n = 28; p = 0,049). En los 56 pacientes en los que se puso ultrafiltro, la IL-6 disminuye significativamente, p = 0,001, mientras que en grupo control no se modifica.

En vista a nuestros resultado, concluimos que la LBP aumenta cuando existe exposición a ET y por tanto es un marcador útil para la monitorización del grado de exposición a ET y otros contaminantes bacterianos del LD. Los filtros de ET son capaces de contrarrestar parcialmente este efecto.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gimdt M, Sester M, Sester U, Kaul H, Kohler H: Molecular aspects of T- and B-cell function in uremia. *Kidney Int* 78: S206-11, 2001.
2. Goicoechea M, Martin J, De Sequera P, Quiroga JA, Ortiz A, Carreño V, Caramelo C: Role of cytokines in the response to erythropoietin in hemodialysis patients. *Kidney Int* 54: 1337-1343, 1998.
3. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C: Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis. *Kidney Int* 55: 648-658, 1999.
4. Bárány P, Divino JC, Bergström J: High C-Reactive Protein is a strong predictor of resistance to Erythropoietin in Hemodialysis patients. *Am J Kid Dis* 29: 565-568, 1997.
5. Haverkate F, Thompson SG, Pype SDM, Gallimore JR, Pepys MB: Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 349: 462-466, 1997.
6. Bergström J, Heimbürger O, Lindholm B, Qureshi AR: C-reactive protein as predictor for serum albumin and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 6: 573-577, 1995.
7. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA: C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 35: 469-476, 2000.
8. Registro Español de Tratamiento Renal Sustitutivo, www.se-nefro.org
9. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulter F y cols.: Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 55: 1899-1911, 1999.
10. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH: Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 290: 697-701, 1974.
11. Amann K, Ritz Ch, Adamczak M, Ritz E: Why is coronary heart disease of uraemic patients so frequent and so devastating? *Nephrol Dial Transplant* 18: 631-640, 2003.
12. Oh J, Wunsch R, Turzer M y cols.: Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 106: 100-105, 2002.
13. De Francisco ALM, Pérez García R: Ultrapure dialysate and its effect on patients outcome. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 12 (3): 406-412, 2001.
14. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK: Association of serum phosphorus and calciumxphosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 31: 607-617, 1998.
15. Bro S, Bentzon JF, Falk E, Nielsen LB, Olgaard K: Chronic renal failure enhances aortic atherosclerosis in apolipoprotein-E deficient mice. *Nephrol Dial Transplant* 17 (Supl. 1): 46a, 2002.
16. Shoji T, Emoto M, Tabata T y cols.: Advanced atherosclerosis in predialysis patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 61: 2187-2192, 2002.
17. Pérez-García R, Rodríguez Benítez P: Why and how to monitor bacterial contamination of dialysate? *Nephrol Dial Transplant* 15: 760-764, 2000.
18. Pérez-García R, Anaya F, Chisvert J, Valderrábano F: Association of high-flux dialysers and bacterial contamination of dialysate induced chronic release of cytokines in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 11: 2164-2166, 1995.
19. Deppisch RM, Beck W, Goehl H, Ritz E: Complement components as uremic toxins and their potential role as mediators of microinflammation. *Kidney Int* (Supl. 78): S271-S277, 2001.
20. Kielstein JT, Boger RH, Bode-Boger SM y cols.: Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 13: 170-176, 2002.
21. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Metelli MR, Taccola D, Pérez García R, Palla R, Rindi P, Cristofani R, Tetta C: Plasma C-Reactive Protein in hemodialysis patients: a cross-sectional, longitudinal clinical survey. *Blood Purif* 18: 30-36, 2000.
22. Lonnemann G: Dialysate bacteriological quality and the permeability of dialyzer membranes to pyrogens. *Kidney Int* 43 (Supl. 41): 195-200, 1993.
23. Amore A, Coppo R: Acetate intolerance and synthesis of nitric oxide by endothelial cells. *J Am Soc Nephrol* 8: 1431-1436, 1997.
24. Pertosa G, Gesualdo L, Bottalico D, Schena FP: Endotoxins modulate chronically tumour necrosis factor alpha and interleukin 6 release by uraemic monocytes. *Nephrol Dial Transplant* 10: 328-333, 1995.
25. Baz M, Durand C, Ragon A, Jaber K, Andrieu D, Merzouk T, Purgus R, Olmer M, Reynier JP, Berland Y: Using ultrapure water in hemodialysis delays carpal tunnel syndrome. *Int J Artif Organs* 14: 681-685, 1991.
26. Schwalbe S, Holzhauser M, Schaeffer J, Galanski M, Koch KM, Floege J: Beta2 microglobulin associated amyloidosis: a va-

- nishing complication of long term hemodialysis? *Kidney Int* 52: 1077-1083, 1997.
27. Kaizu Y, Kimura M, Yoneyama T, Miyaji K, Hibi I, Kumagai H: Interleukin-6 may mediate malnutrition in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 31: 93-100, 1998.
  28. Kleophas W, Hasstert B, Backus G, Hilgers P, Westhoff A, Van Endert G: Long-term experience with an ultrapure individual dialysis fluid with a bath type machine *Nephrol Dial Transplant* 13: 3118-3125, 1998.
  29. Gunnell J, Yeun JY, Depner TA, Kaysen GA: Acute-phase response predicts erythropoietin resistance in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 33: 63-72, 1999.
  30. Sitter T, Bergner A, Schiffel H: Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 15: 1207-1211, 2000.
  31. De Leo FR, Renee J, McCormick S, Nakamura M, Apicella M, Weiss JP: Neutrophils exposed to bacterial lipopolysaccharide upregulate NADPH oxidase assembly. *J Clin Invest* 101: 455-463, 1998.
  32. Morena M, Cristol JP, Canaud B: Why hemodialysis patients are in a prooxidant state? What could be done to correct the Pro/Antioxidant imbalance. *Blood Purif* 18: 191-199, 2000.
  33. Sundaram S, King AJ, Pereira BJ: Lipopolysaccharide-binding protein and bactericidal /permeability-increasing factor during hemodialysis: clinical determinants and role of different membranes. *J Am Soc Nephrol* 8: 463-470, 1997.
  34. Girndt M, Köhler H, Schiedhelm-Weick E, Schlaak JF, Büschenfelde KHM, Fleischer B: Production of interleukin-6, tumor necrosis factor  $\beta$  and interleukin-10 *in vitro* correlates with the clinical immune defect in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 47: 559-565, 1995.
  35. Scherberich JE, Nockher WA: Blood monocyte phenotypes and soluble endotoxin receptor CD14 in systemic inflammatory diseases and patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 15: 574-577, 2000.
  36. Panichi V, Maggiore U, Taccola D, Migliori M, Manca G, Rizza C, Consani S, Sposini G, Betti R, Pérez García P, Rindi R, Palla C Tetta: Interleukin-6 is a stronger predictor of total and cardiovascular mortality than c-reactive protein in dialytic patients. NDT en prensa.
  37. Pecoits-Filho R, Bárány P, Lindholm B, Heimbürger O, Stenvinkel P: Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1684-1688, 2002.
  38. Bologa RM, Levine DM, Parker TS, Cheigh JS, Serur D, Stenzel KH, Rubin AL: Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 32: 117-114, 1998.