



# Riesgo cardiovascular en hemodiálisis en España: prevalencia, pautas de actuación y objetivos (estudio MAR)

J. Portolés\*, J. M. López-Gómez\*\*, P. Aljama\*\*\* y A. M. Tato\* en nombre del Grupo de Estudio MAR

\*Servicio de Nefrología. Fundación Hospital Alcorcón. Madrid. \*\*Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

\*\*\*Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

## RESUMEN

La enfermedad cardiovascular (CV) es la principal causa de morbi-mortalidad en enfermos en hemodiálisis (HD). Sin embargo no disponemos actualmente de datos sobre la prevalencia de sus diferentes manifestaciones, ni de sus factores de riesgo en la población en HD española. Morbidity and mortality Anemia Renal study (MAR) es un estudio descriptivo, prospectivo, multicéntrico y abierto de serie de casos. Su objetivo principal es la valoración de la morbilidad y mortalidad general, especialmente de causa CV, y su relación con el grado de anemia. Los objetivos secundarios son la descripción de las pautas habituales de manejo de estos pacientes y los objetivos de control alcanzados. Presentamos aquí el análisis descriptivo del riesgo CV en la población del estudio MAR. Se incluyeron 1.710 enfermos prevalentes de 119 centros (60% varones, 64,4 años, tiempo en HD 15,9 meses). La prevalencia de diabetes (DM) tipo 1 era del 4,3% y de DM tipo II 21,6%. En el momento de la inclusión el 16,7% presentaban enfermedad coronaria, 13,9% insuficiencia cardíaca, 11,6% arritmias, 2,0% ACVA y 5,5% enfermedad arterial periférica. El índice de comorbilidad de Charlson era de  $6,53 \pm 2,3$ . El 75,8% de pacientes eran hipertensos (74,4% en tratamiento farmacológico, 40% mal controlado). El 34,1% presentaba dislipemia. Un 83,2% de los dislipémicos no tratados y un 52,7% de los considerados no dislipémicos cumplían criterios para precisar tratamiento. El 11% era fumador y el 26,6% ex-fumadores. El 47,4% presentaba un peso superior al adecuado. El 22,2% de los enfermos presentaba PTH > 300 pg/dl. El 68,8% tenía una hemoglobina > 11 g/dl, un 89,4% ferritina > 100 ng/ml y un 66,5% un IST > 20%. En resumen, estamos aún lejos de cumplir los objetivos de las guías de riesgo CV, pero conocemos con más precisión estos parámetros y hemos identificado oportunidades terapéuticas para mejorar la evolución y el pronóstico de nuestros pacientes.

Palabras clave: **Riesgo Cardiovascular. Hemodiálisis. Anemia. Guías de tratamiento. Hipertensión. Lípidos.**

Recibido: 23-IX-2004  
Aceptado: 27-IX-2004

**Correspondencia:** Dr. José Portolés  
Jefe de Servicio de Nefrología  
Fundación Hospital Alcorcón  
Avda. Villaviciosa, 1  
28922 Alcorcón  
E-mail: jmportoles@fhalcorcon.es

## CARDIOVASCULAR RISK IN HEMODIALYSIS IN SPAIN: PREVALENCE, MANAGEMENT AND TARGET RESULTS (MAR STUDY)

### SUMMARY

*Cardiovascular disease is the main cause of morbidity and mortality in hemodialysis (HD) patients. However, there are no reliable data neither on the prevalence of cardiovascular disease nor its risk factors in Spain. The Morbidity and mortality Anemia Renal study (MAR) is a two-year multicenter, open-label, prospective cohorts study. Its main objective is to assess the general morbidity and mortality, particularly of a cardiovascular cause, and its relationship with the degree of anemia. Secondary objectives are: a/ the description of current clinical practices in anemia, dialysis, vascular access, and CV risk factor management; and b/ the description of hospitalization and mortality causes. This paper describes the prevalence of cardiovascular disease and risk factors of the HD population in Spain. A total of 1.710 patients were included (60% male, aged 64.4 years, 16.2 months on HD). The mean co-morbidity Charlson index was  $6.5 \pm 2.3$ . Cardiovascular disease was the most prevalent comorbidity, 16.7% had a coronary disease, and 13.9% had different degrees of heart failure, while 11.6% had arrhythmia, 1.7% stroke and 5.5% peripheral artery disease. The prevalence of hypertension was 75.8%, 74.4% of patients received antihypertensive drugs, and still 40% of patients had an inadequate blood pressure control. The investigators considered as dyslipidemic 34.1% of patients, and prescribed treatment to 69.5% of them, while the remaining 30.5% (10.4% of the total) had hyperlipidemia with no drug therapy. Eleven percent was active smoker, and 26.6% former smoker. There was 47.4% of patients with a corporal mass index above 25. Secondary hyperparathyroidism with PTH above of 300 pg/ml was present in 22.2% of patients. Despite the EBPG and K-DOQI recommendations, only 68.8% of prevalent hemodialysis patients attained a hemoglobin (Hb) above 11 g/dl, 89.4% ferritin levels above 100 ng/ml, 66.5% a transferrin saturation index (TSI) above 20%, and 61.1% met all three objectives. In summary, this first cross-sectional analysis has allowed us to know in detail the standard practice in multiple aspects of management of HD population in Spain. It has also established clear differences in the prevalence of cardiovascular disease and risk factors from the US registries. Last but not least we have identified therapeutic opportunities to improve the course and prognosis of our patients.*

**Key words: Cardiovascular risk. Hemodialysis. Anemia. Guidelines. Hipertensión. Dislipidemia.**

### INTRODUCCIÓN

La mortalidad en hemodiálisis (HD) no ha disminuido sensiblemente en los últimos años a pesar de los avances técnicos de la misma<sup>1,2</sup>. Ello se debe en parte, al incremento progresivo de la edad y comorbilidad de los pacientes incidentes. Datos de otros países muestran una alta prevalencia de factores de riesgo (FR) cardiovascular (CV) clásicos como hipertensión (HTA), hipertrofia ventricular (HVI), diabetes, dislipidemia o eventos CV previos<sup>3</sup>. Otros FR propios de la insuficiencia renal (IRC) como la anemia, la hiperhomocisteinemia, el estado inflamatorio crónico, el estrés oxidativo o el hiperparatiroidismo están especialmente ligados a la IRC. La propia IRC empeora el pronóstico CV<sup>4,5</sup> y por ello se incluye como FR

independiente en la actualización del JNC VII<sup>6</sup>. Por otro lado la presencia de patología CV acelera la progresión de la IRC<sup>7</sup>. Esta relación entre el riñón y el corazón es cada día más estrecha, por lo que se considera al riñón como parte básica del sistema CV, con los mismos agentes de daño y progresión y con factores pronósticos y estrategias de prevención similares<sup>8</sup>. A pesar de ello, varios estudios señalan una infratilización de medicaciones que han demostrado mejorar el pronóstico CV en la población general. Por todo ello, no es de extrañar que casi la mitad de las muertes en HD sean de origen CV<sup>2,10</sup>.

La magnitud de este problema en HD ha llevado a la creación de comités de expertos que intentan alertar a los nefrólogos sobre el riesgo CV<sup>8</sup> y proponen guías de actuación<sup>11</sup>. El abordaje adecuado

debería iniciarse en fases precoces de la IRC, estableciendo un perfil de FR individualizado sobre el que actuar<sup>8,11</sup>. Así, disponemos hoy en día de guías clínicas para el manejo del riesgo CV<sup>11</sup>, la hiperlipidemia<sup>12</sup>, la HTA<sup>6</sup>, la diabetes<sup>13</sup>, la osteodistrofia<sup>14,15</sup> y la anemia<sup>16</sup> entre otras. Sin embargo muchas de estas guías se basan en datos de estudios norteamericanos, que no deben extrapolarse a nuestro país, y en ellas se reconoce la escasez de datos sobre los que asentar algunas recomendaciones<sup>12</sup>. Por otro lado, la publicación de las guías no supone su aceptación y cumplimiento. Por ejemplo en el caso de la anemia siete años después de las primeras guías no se cumple el objetivo del 85% de la población con hemoglobina (Hb) > 11 g/dl, aunque se ha demostrado una mejoría progresiva de resultados<sup>17</sup>. Para otros factores de riesgo cardiovascular el nivel de información es claramente insuficiente.

Presentamos aquí el análisis descriptivo del riesgo cardiovascular en la población incluida en el estudio MAR, cumpliendo así con uno de los objetivos secundarios de este estudio.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño del Estudio

Se trata de un estudio descriptivo prospectivo, multicéntrico, abierto de serie de casos. Su objetivo principal es la valoración de la morbilidad y mortalidad general, en especial de causa cardiovascular, y la valoración de su relación con el grado de anemia. Como objetivos secundarios se contemplan la descripción de las pautas habituales de manejo de estos pacientes y los objetivos de control alcanzados.

El estudio se basa en una muestra representativa de pacientes con IRC de cualquier etiología, sometidos a hemodiálisis. La población de referencia son los pacientes prevalentes en HD de 18 y más años que hubieran iniciado su tratamiento en el periodo enero 1999-marzo 2001 y que no hubieran recibido un trasplante renal previo. El periodo de reclutamiento fue de 4 meses (marzo 2001-julio 2001) y se programó inicialmente un seguimiento a 24 meses. Se aconsejó aplicar las recomendaciones de las «Guías Terapéuticas Europeas para el manejo óptimo de la Anemia en la Insuficiencia Renal Crónica»<sup>6</sup>, aunque los pacientes podían estar en tratamiento o no con EPO, siguiendo las condiciones de uso autorizadas.

Se realizó un muestreo por conglomerados en dos etapas, siendo la unidad muestral de primera etapa el centro y la de segunda etapa el paciente en hemodiálisis. Se han incluido 119 centros (65 hospitales y 54 centros de diálisis) estratificados en función del nú-

mero de pacientes para disponer de una asignación muestral autoponderada entre 10 y 20 pacientes por centro. El tamaño muestral se estimó a partir de los datos de prevalencia y mortalidad del registro de 1998 con una proyección de crecimiento basada en el histórico. La muestra final ha sido de 1.710 casos (929 pacientes de hospital y 781 de centros de diálisis), para la que se estima un error absoluto de muestreo de  $\pm 0,03$  con un intervalo de confianza del 95%.

La recogida de información se llevó a cabo por médicos en un cuaderno (CRD) específico. Este CRD incorporaba datos sociodemográficos y de filiación: sexo; edad a la inclusión; candidato a trasplante; situación laboral; primera causa de IRC y fecha de diagnóstico, patologías concomitantes, así como parámetros de tratamiento y resultados en pautas de diálisis, anemia, y factores de riesgo CV modificables.

Los controles de seguimiento se realizaron en el mes 1, mes 3 y posteriormente cada 3 meses hasta la finalización del estudio. Hacían referencia a datos clínicos; parámetros de diálisis (UN Daugirdas, nPCR y TAC Urea<sup>22</sup>); parámetros biológicos; protocolo de tratamiento de anemia, antihipertensivos; e hiperlipidemia, así como eventos (de origen cardiovascular y no cardiovascular), ingresos hospitalarios; trasplante renal y muerte si ocurrieran.

Como dato añadido de comorbilidad, se recogió la presencia de patologías concomitantes pronósticas de mortalidad, basadas en el índice de comorbilidad de Charlson<sup>18</sup>. Este índice está formado por 19 condiciones comórbidas a las que se le asigna un peso específico, e incluye la edad. Es un método simple para ajustar la comorbilidad de pacientes incluidos en estudios longitudinales y está validado para enfermos con insuficiencia renal terminal<sup>19</sup>.

Para evaluar el cumplimiento de objetivos clínico-terapéuticos se seleccionaron las siguientes guías: Guía Europea de buena práctica clínica (EBPG) para el manejo de anemia<sup>16,20</sup>. Guía para manejo de dislipemias K-DOQI de la NKF<sup>12</sup> aplicando los objetivos de prevención secundaria del «Third Report of the National Cholesterol Education Program» (NCEP) -HDL > 40, LDL < 100, Triglicéridos < 180-<sup>21</sup>; Parámetros de diálisis según guías K-DOQI<sup>22,23</sup>; Control de hiperparatiroidismo según guías K-DOQI<sup>15</sup> y objetivos de control de la hipertensión arterial según las recomendaciones de las guías de la EDTA para valores prediálisis (140/90)<sup>11</sup>.

### Análisis estadístico

El análisis de resultados ha sido eminentemente descriptivo atendiendo a los objetivos del estudio. En el análisis estadístico, el primer paso fue calcular las estimaciones correspondientes a cada una de las va-

**Tabla I.** Prevalencia de factores comórbidos al inicio del estudio MAR

	Total	MAR Diabéticos	NO DM	Colabor. español	DOPPS	REGISTRO US	CHOICE
Edad	64,4	*66,2	63,7	61,2	60,1	61,0	57,8
HTA	75,8%	*82,1%	73,7%	66,4%	84,70%	78,40%	74,0%
E. Coronaria	16,7%	*20,8%	15,3%	25,4%	47,90%	24,90%	21,0%
Arritmia	11,6%	12,4%	11,3%	11,9%	SD	6%	5,0%
Ins. Cardíaca	13,9%	*20,55%	11,7%	15,1%	43,90%	31,50%	25,0%
ACVA/Enf cerebrovascular	2,0% (ACVA)	*4,2%	1,1%	SD	16,9% (E CB/V)	9,40%	8,0%
Arteriopatía P.	5,5%	*12,9%	2,9%	SD	24,10%	14,20%	13,0%
Hiperlipidemia	34,1%	*41,9%	31,4%	SD	SD	SD	SD
Obesidad	14,0%	*21,4%	11,5%	SD	16,1%	SD	SD
Fumador/ Ex < 1 año	14,0%	*10,6%	*15,1%	SD	SD	5%	8,0%
Ex fumador > 1año	23,6%	24,1%	23,4%	SD	SD	SD	SD
Diabetes I /tipo II	4,3% / 21,6%	-	-	6,0 /15,2 %	48,10%	44,6%	40,0%

Se comparan con los datos obtenidos de la literatura de los siguientes estudios: Colaborativo español de Anemia<sup>42</sup>, DOPPS<sup>38</sup>, CHOICE<sup>3</sup> y registro norteamericano<sup>2</sup>. \*\* Insuficiencia Grado II o superior de la NYHA (13,5% en Dm vs 5,9% en No DM; p < 0,001). \* P < 0,005 en DM vs no DM (t-Student y  $\chi^2$  según variable), resto ns. ACVA: Accidente cerebrovascular. ECBV: Enfermedad cerebrovascular. HTA: Hipertensión. SD: Sin datos.

riables incluidas en el estudio, expresadas en porcentajes o parámetros de posición (media, mediana) y parámetros de dispersión (desviación típica, rango), según la naturaleza de las variables. El test basado en la  $\chi^2$  Chi-cuadrado, en el caso de variables categóricas, y los tests de la *t* de Student y la *U* de Mann-Whitney en el resto de casos, fueron las técnicas utilizadas en las comparaciones descritas. La base de datos y el análisis se realizó con el programa SPSS V 10.0 (SPSS inc, Chicago, Illinois, USA).

### Caracterización de la muestra

Finalmente se incluyeron 1.710 pacientes prevalentes de 119 centros que llevaban  $15,9 \pm 11,1$  meses en diálisis. Esto representa el 18% del total de pacientes incidentes entre 1999 y 2000 y el 8% de los prevalentes en HD a final del 2000 según estima el registro nacional<sup>1</sup>. El 54,3% recibían HD hospitalaria y el resto en centros concertados, con una edad media de  $64,4 \pm 13,6$  años (rango 18-92) y un 60% de varones. La distribución por tramos de edad (según intervalos del registro español) fue 10,3% (15-44); 31,3% (45-64); 36,4% (65-74) 22,0%  $\geq 75$  años. La etiología de IRC fue: diabetes (22,3%) glomerular (15,8%) Vascular (13%), Intersticial (9,9%) Poliquística (8,6%) No filiada (21,8%) y otras causas (7,1%).

El índice medio de comorbilidad de *Charlson* era de  $6,53 \pm 2,3$  con una *distribución* por intervalos de un 30,7% con valores de 5 o inferiores, un 36,9% de 6 a 7, y un 32,4% 8 o superior. Un 36,7% estaba incluido en lista de espera de trasplante (como ín-

dice comórbido indirecto). Recibía HD convencional a través de catéter un 9,6%, un 80,3% con fístula nativa y un 10,1% con *acceso protésico* (PTFE-Gore®). Recibían tres sesiones semanales con duración de  $11,1 \pm 1,3$  h/semana y el 39,8% usaba membranas de alta permeabilidad (> 20 ml/min/h/mmHg).

### RESULTADOS

#### Comorbilidad cardiovascular inicial y manejo de hipertensión

En el momento de la inclusión, un 75,8% de pacientes eran hipertensos, un 16,7% presentaban enfermedad coronaria, y un 13,9% insuficiencia cardíaca en distintos grados, un 11,6% arritmias, un 2,0% ACVA y un 5,5% enfermedad arterial periférica. Los FR CV convencionales se detallan en la tabla I para pacientes diabéticos y no diabéticos, y se comparan con los datos disponibles del registro USRDS y los datos europeos del estudio DOPPS y ESAM. Es destacable que los pacientes diabéticos acumulan una mayor comorbilidad y presencia de FR CV salvo para el tabaco.

El 74,4% de los pacientes hipertensos (56,4% del total) recibía tratamiento antihipertensivo, con una media de 1,65 fármacos por paciente. De ellos el 31,6% estaba tratados con IECAs, el 19,5% con ARA II; el 55,95% con calcioantagonistas; el 23,42% con ( $\beta$  bloqueantes; el 27,4% con vasodilatadores y el 6,5% con diuréticos. Recibían tres o más fármacos un 14,4% dos un 32,4% y el 53,2% de los restantes hipertensos tratados solo uno. Las cifras de ten-

sión sistólica (TAS) / diastólica (TAD) fueron  $139,7 \pm 20,9/75,2 \pm 10,9$  mmHg, en medición preHD, y  $128,4 \pm 20,2/71 \pm 10,4$  mmHg postHD.

Si analizamos el cumplimiento de las guías vigentes europeas<sup>11</sup>, el 59,9% presentaba una TAS/TAD prediálisis  $< 140/90$  mmHg, mientras que el 40,1% restante estaba mal controlado, bien por HTA sistólica aislada (35,1%) o por elevación de diastólica (5%). El porcentaje de pacientes bien controlados mejoró hasta el 65,6% al año de seguimiento con un 31,3% de HTA sistólica aislada. Al final del seguimiento la distribución de fármacos empleados era muy similar salvo la reducción de diuréticos al 3,1%.

El control de la HTA era peor en los pacientes diabéticos con menor porcentaje de pacientes bien controlados (50,5% vs 64,8%, mayor de HTA sistólica aislada (45,7% vs 30,6%) y de TAD no controlada en (4,7 vs 3,9;  $\chi^2$   $p < 0,001$ ). Sin embargo no encontramos diferencias en el control tensional al comparar por sexos.

### Dislipidemia y otros FRCV clásicos modificables

En el momento de inclusión, los investigadores consideran dislipémicos a un 34,1% de los pacientes, y prescriben tratamiento al 69,5% de ellos, quedando el 30,5% restante (10,4% del total) como *hiperlipidemia sin tratamiento farmacológico*. La tabla

II recoge datos de valores medios del perfil lipídico básico, su distribución por intervalos de riesgo al inicio y al año. Destaca que sólo el 28,7% cumple los objetivos de las guías para todos los parámetros simultáneamente<sup>12</sup>. Los pacientes considerados dislipémicos que no recibían tratamiento hipolipemiante presentaban un Colesterol total  $> 200$  mg/dl, en un 37,3%; un Colesterol no HDL  $> 130$  mg/dl en un 78,6%, un LDL  $> 100$  mg/dl en 95,2%; un HDL  $< 40$  mg/dl en un 40,2% y unos triglicéridos  $> 200$  mg/dl en un 21,5%. Un 83,2% de los dislipémicos no tratados y un 52,7% de los considerados no dislipémicos cumplen criterios para precisar tratamiento de acuerdo a las nuevas guías de la NKF-K/DOQI<sup>12</sup>.

Los pacientes diabéticos presentaban peor control de triglicéridos que el resto, con un 26,2% con valor superior a 200 mg/dl y un 1,9% superior a 500 mg/dl frente a un 18,1% y 0,9% respectivamente en el resto ( $\chi^2$   $p < 0,01$ ). Sin embargo en el colesterol total y fracciones no hubo diferencias significativas.

Un 11% reconoce ser *fumador* activo, un 3% ex-fumador de menos de un año y un 23,6% de más de un año. La distribución por sexo presenta diferencias significativas (varón/mujer;  $\chi^2$   $p < 0,001$ ) en hábito tabáquico: fumadores: 15,6 vs 4,6%; ex-fumadores de menos de un año 4,9 vs 0% ex-fumadores de más de un año 38% vs 1,5%. El 18,5% de los fumadores o ex-fumadores eran EPOC frente al

**Tabla II.** Perfil lipídico de los pacientes del estudio MAR

Recomendaciones NCEPIII	MAR		CHOICE	
	Basal	Final	Con hipolipemiantes	Sin (84%)
Colesterol total (mg/dl)	177,9 $\pm$ 38,3	174,2 $\pm$ 40,3	201 $\pm$ 4,1	186 $\pm$ 1,7
< 200 deseable	73,2	76,6	57	65
200-239 límite alto	20,8	17,5	20	23
$\geq$ 240 alto	6,0	5,8	23	12
Triglicéridos (mg/dl)	156,5 $\pm$ 101,1	147,7 $\pm$ 82,5	250 $\pm$ 14	189 $\pm$ 5
< 151 óptimo	58,7	62,5	SD	SD
151-199 límite alto	19,8	18,2	SD	SD
$\geq$ 200 alto	20,4	19,3	52 $\pm$ 4,4	34 $\pm$ 1,7
• LDL (mg/dl)	103,6 $\pm$ 31,5	100,2 $\pm$ 34,7	111 $\pm$ 4,1	106 $\pm$ 1,5
< 100 óptimo	44,1	51,8	SD	SD
100-129 subóptimo	36,0	29,4	SD	SD
130-159 límite alto	14,8	13,3	SD	SD
$\geq$ 160 alto	5,1	5,5	14 $\pm$ 3,2	8,3 $\pm$ 1,1
• HDL (mg/dl)	44,5 $\pm$ 18,2	45,8 $\pm$ 15,6	43 $\pm$ 1,4	43 $\pm$ 0,6
< 40	40,6	37,4	48 $\pm$ 4,4	45 $\pm$ 1,8
40-59	49,1	47,9		
$\geq$ 60	10,3	14,7	SD	SD

Se recogen valores medio y rangos con clasificación en intervalos. Se señalan los objetivos propuestos por las Guías Europeas que coinciden con los del NCEP para prevención secundaria y los resultados del estudio CHOICE<sup>3</sup>.

4,6% de los que jamás fumaron, y sólo el 24,1% de los EPOC no había fumado nunca. Al final del seguimiento la tasa de fumadores se había reducido al 9,0%, aumentando la de ex-fumadores.

La distribución del índice de masa corporal (*IMC*: criterios de la sociedad europea de endocrinología) fue: 3,6% de bajo peso; 48,3% adecuado; 17,9% sobrepeso I; 16,3% sobrepeso II; 11,1% Obeso I; 2,4% obeso II y 0,5% Obeso III. Los pacientes con bajo peso presentaban una albúmina más baja ( $36,2 \pm 3,8$  vs  $38,3 \pm 4,2$ ,  $\tau$ -Student  $p < 0,01$ ). Finalmente, un 74% de las mujeres eran menopáusicas.

### **FRCV característicos de los pacientes en diálisis: Anemia, hiperparatiroidismo y otros**

La descripción detallada del manejo de la anemia no es objeto del presente análisis y por ello resaltaremos solo los datos más relevantes como un FRCV más. En el momento de la inclusión presentaban una Hb media de  $11,7 \pm 1,5$  g/dl, y un 8,0% habían precisado alguna transfusión en los cuatro meses previos. El 28,7% comienzan el tratamiento con EPO 8,5  $\pm$  9,6 meses antes de recibir HD, el 42,7% simultáneamente HD y el 28,6% después. Al inicio de la HD la Hb media era de  $9,7 \pm 1,6$  g/dl y un 81,4% de pacientes tenían una Hb  $< 11$  g/dl. Si analizamos el cumplimiento de los *objetivos de las guías* EBPG<sup>16</sup> y DOQI<sup>20</sup> a la inclusión, encontramos que un 68,8% presentaban Hb superior a 11 g/dl, un 89,4% ferritina mayor de 100 ng/ml, un 66,5% un IST mayor de 20% y un 61,1% cumplía todos ellos. Los pacientes que superaban ambos objetivos de ferrocínica presentaban mejor control de su anemia (30,7% vs 35,8% Hb  $> 11$ g/dl;  $\chi^2$   $p < 0,05$ ).

A la inclusión, el porcentaje de pacientes que no alcanzaba los valores recomendados para la cinética de urea<sup>22,23</sup> (Kt/V Daughirdas  $> 1,3$ , FRCV nPCR  $> 1$  kg/día y TAC  $> 45$  mg/dl era del 36,8%; 33,9%; y 38,9% respectivamente, mejorando al año con un 10,1%, 30,9% y 29,8% respectivamente ( $\chi^2$   $p < 0,001$ ).

Los parámetros de nutrición más relevantes son: 3,6% de pacientes con bajo peso, nPCR medio de  $1,16 \pm 0,36$  g/kg/día y una albúmina media de  $37, \pm 5$  g/l, con una distribución de un 19,66% inferior a 35 g/l, un 55,1% entre 35 y 40 y un 25,2% por encima de 40 g/l.

El valor de *PTH* medio era  $208,1 \pm 206,1$  pg/dl con una distribución de  $< 50$  pg/dl en el 19,8%; entre 50 y 150 pg/dl en el 31,9% entre 151 y 300 pg/dl en el 26,1%, entre 301 y 450 pg/dl el 10,8% y  $> 450$  pg/dl el 11,4%. Por tanto el 22,2% al inicio y el 23,3% al final se encontraba por encima de los rangos actualmente recomendados<sup>15</sup>.

## **DISCUSIÓN**

### **Justificación del diseño y representatividad de la muestra**

El estudio MAR es el primer estudio prospectivo multicéntrico realizado con el objetivo principal de analizar la relación entre el control de la anemia y la morbi-mortalidad, y los objetivos secundarios de describir estos eventos así como las pautas clínicas de manejo y los objetivos alcanzados en nuestros pacientes<sup>17</sup>.

La inclusión de pacientes prevalentes con un tiempo medio en HD inferior a 16 meses y en todo caso inferior a los dos años, nos ha permitido acortar el periodo de reclutamiento y ha facilitado el seguimiento a medio plazo. Este diseño puede infraestimar la prevalencia y efecto de FR ya que aquellos con riesgo más elevado tienden a fallecer pronto (error de supervivencia), pero también se excluyen aquellos trasplantados en los primeros meses de tratamiento, generalmente con menor comorbilidad.

El tamaño muestral se calculó en 1.500 pacientes, número ampliamente superado hasta incluir más del 15% de los pacientes que iniciaron HD entre 1999 y 2000, y más de un 8% de los pacientes prevalentes a fin de 2000. Comparando con los datos del último registro<sup>1</sup> encontramos una distribución por tramos de edad y etiología de IRC similar y un porcentaje en lista de espera de trasplante similar al referido por la ONT<sup>24</sup>. No resulta extraño, ya que han participado 119 hospitales y centros de diálisis extra-hospitalarios de todo el país y con muestreo aleatorio autoponderado. En cualquier caso las conclusiones de este estudio deben valorarse teniendo en cuenta el diseño. Es destacable el progresivo incremento de la nefropatía DM que, en el registro español, pasa de un 17,5% en 2000 a un 21,5% en 2001<sup>1</sup>, un porcentaje similar al de nuestro estudio, pero que aún queda muy por debajo del 44% del registro norteamericano<sup>2</sup>. Por todo lo expuesto, consideramos que el estudio MAR representa la población actualmente en HD en nuestro país, y marca diferencias con el registro USRDS<sup>2</sup>. En efecto, nuestra población es discretamente de mayor edad, con distinta distribución por razas, similar distribución por sexos, menor prevalencia de diabetes y distinto perfil de comorbilidad (tabla I).

### **Factores de riesgo CV y comorbilidad**

Los pacientes del estudio MAR presentan una *comorbilidad* y *riesgo* CV elevado, algo esperable, ya que el 42% de la mortalidad en HD es de causa CV<sup>1</sup>. El estudio CHOICE ha demostrado una prevalencia de

FRCV clásicos en HD superior a la del estudio NAHNES III, incluso después de ajustar por edad, raza, sexo y existencia de eventos previos<sup>3</sup>. Por otro lado, la comorbilidad CV se asocia a progresión acelerada hacia ESRD y por último, la propia IRC ha demostrado ser un FR CVS que se incluye como tal en la reciente actualización del JNC VII<sup>6</sup>. Parece claro que la enfermedad CV y la IRC comparten desencadenantes y factores de progresión y se asocian con frecuencia en un mismo paciente. Ello ha dado lugar al nuevo paradigma integrador del síndrome cardiovascular<sup>25</sup>. Si, por ejemplo, el riesgo de sufrir un IAM de novo en 10 años de HD es del 20%, debemos considerar a estos pacientes en el mismo grupo de riesgo que aquellos pacientes con IAM previo y FR normal<sup>26</sup>. Por ello y aun en ausencia de estudios específicos en HD, los consensos norteamericanos y europeos recomiendan una política de «*reducción de riesgo*» individualizada con los estrictos objetivos de la prevención secundaria para cardiopatas<sup>25-27</sup>. Esta falta de información es más relevante en nuestro medio. El presente trabajo aporta datos que pueden servir de aproximación de referencia sobre la prevalencia de determinados eventos y FRCV en una amplia muestra de la población prevalente en HD:

La intervención sobre *FR clásicos* como: la HTA, la Obesidad, la Hiperlipidemia y el Tabaco ha reducido el riesgo en la población general. Sin embargo, la actuación sistemática sobre FR CV en HD es sorprendentemente baja, menos del 50% de los pacientes con enfermedad coronaria en HD reciben tratamientos que han demostrado reducir mortalidad en población general<sup>9</sup>. Quizá por ello no se ha podido demostrar este efecto en HD<sup>9</sup>.

La HTA es FR independiente en HD para ICC de novo<sup>28</sup>, isquemia miocárdica<sup>29</sup>, desarrollo de HVI<sup>30,31</sup> y mortalidad<sup>32,33</sup>. El adecuado control de T/A reduce el riesgo de estos pacientes, por lo que se recomienda una T/A prediálisis inferior a 140/90<sup>11</sup>. Sin embargo, la publicación de determinadas Guías no supone el cumplimiento de las mismas. El estudio CONTROLPRESS, realizado en nuestro país sobre más de 7.000 pacientes hipertensos sin IRC, demuestra que sólo un 28,8% está adecuadamente controlado, y que el 67,8 tiene una TAS > 140 y un 39,6,4% con una TAD > 90<sup>34,35</sup>. Aún más revelador en el 88% de los casos el médico no cambia el tratamiento en la visita a un paciente con T/A fuera de rango. Los pacientes incluidos en el MAR son valorados cada 48h por personal sanitario, reciben medicación y están sometidos a técnicas avanzadas. A pesar de ello, 4 de cada 10 pacientes siguen fuera de control, de modo similar a otros estudios<sup>36</sup> y sólo mejora en un 5% tras un año de seguimiento. Los resultados serían aún peor utilizando los objetivos recientemente propuestos por el

JNC VII para una población anciana con IRCT y con más de una cuarta parte de diabéticos<sup>6</sup>. El papel de la HTA sistólica como FR de mortalidad en población general<sup>6,37</sup> y en HD<sup>33,36</sup> es especialmente relevante en el anciano. Estudios previos en nuestro país recomiendan un estricto control del balance hídrico y HD prolongadas para mejorar el control de la T/A<sup>35</sup>. No debemos olvidar el riesgo asociado a hipotensión en HD, por lo que estos pacientes deben ser vigilados estrechamente<sup>3,33</sup>.

La prevalencia de *dislipemia* en HD varía según los criterios pudiendo alcanzar el 90% en algunas series<sup>27</sup>. El perfil lipídico más habitual en HD es el de Colesterol total normal o elevado, con LDL discretamente elevado, HDL bajo y Triglicéridos altos<sup>12</sup>. Las guías actuales recomiendan el uso de estatinas si no hay respuesta a la dieta con LDL entre 100 y 130 mg/dl o desde el inicio, si se asocia un evento CV previo y/o si la LDL es mayor de 130<sup>12</sup>. Se recomienda utilizar separadamente estatinas y gemfibrozilo para el control del colesterol o los triglicéridos respectivamente, con un estricto seguimiento bimensual de enzimas hepáticas y perfil lipídico por el riesgo de efectos secundarios<sup>23</sup>. Los objetivos de tratamiento aplicables a estos pacientes son los mismos del NECP III para prevención secundaria en población general y se detallan en la tabla II. En nuestro estudio el 30% de los pacientes diagnosticados de hiperlipidemia no reciben un tratamiento específico y solo el 35,3% cumple todos los objetivos del perfil lipídico. Aunque los datos se han recogido antes de la publicación de las últimas guías NKF-K/DOQI, nuestra evaluación de objetivos identifica una importante oportunidad de mejora terapéutica. De hecho más del 80% de los pacientes dislipémicos no tratados precisarían tratamiento farmacológico según esos nuevos criterios<sup>12</sup>.

La *obesidad* generalmente asocia sedentarismo y dislipidemia, y favorece una rápida progresión de la enfermedad vascular en la población general. Sin embargo, este efecto no se ha podido demostrar para pacientes en HD<sup>38</sup>. En el estudio DOPPS, los pacientes con sobrepeso presentan una mayor supervivencia, especialmente en el subgrupo que acumulaba más comorbilidad y riesgo por otros factores. Según los autores, el sobrepeso podría descartar malnutrición y seleccionar mejor pronóstico, o bien podría quedar sin efecto ante el acumulo de otros factores proaterogénicos<sup>38</sup>. En esta línea, el estudio CHOICE encuentra un IMC y una prevalencia de obesidad menor que en la población general<sup>3</sup>. En cualquier caso, el grupo de pacientes con Obesidad grados I-III está claramente fuera del rango recomendable. Otro grupo que precisa especial atención es el de bajo peso por la *malnutrición* asociada. A pesar de no ser este un estudio específico sobre nutrición, encontramos que

estos pacientes presentaban una albúmina más baja. La albúmina funciona como marcador de desnutrición pero también de inflamación. La contribución del *tabaco* a la mortalidad y al riesgo CV y de progresión de IRC justifica la recomendación de abandono del mismo. Este objetivo se consiguió en 3 de cada 14 fumadores durante su último año de seguimiento por Nefrología, y en un 23,6% en etapas previas. Sin embargo la tasa de fumadores activos es inferior a la de la población general y a la de otros estudios en HD3 que refieren un 15% de fumadores y un 61% de fumadores y/o ex-fumadores. Quizá esto se deba a que el alto riesgo CV ha influido en la decisión de abandono del tabaco.

La posibilidad de sufrir un infarto en un paciente que ya ha sufrido otro se multiplica por 4 en pacientes en HD<sup>9</sup>. La presencia de *eventos cardiovasculares previos* en nuestro medio es muy elevada y señala, por un lado, oportunidades de control terapéutico desaprovechadas y por otro, el grupo de mayor riesgo. En comparación con registros de otros países como el USRDS, tenemos una menor prevalencia de IC, enfermedad coronaria y vasculopatía periférica, con mayor incidencia de arritmias<sup>2,39</sup>.

La prevalencia de *Diabetes* entre pacientes con CKD grado 5 continua aumentando y ha pasado en diez años de una incidencia de 29,2 a 107 pacientes por millón y año en EE.UU.<sup>13</sup>. La mortalidad a cinco años entre pacientes diabéticos es del 65%, más del doble que los no diabéticos (30%)<sup>13</sup>. Los pacientes diabéticos del estudio MAR son mayores y asocian mayor comorbilidad y FR CV. Hemos encontrado mayor prevalencia de HTA y dislipemia en los diabéticos, con un peor control de estos FR CV. También presentan mayor incidencia de obesidad y de arteriopatía periférica, cerebral y coronaria, así como de insuficiencia cardíaca. Por otro lado, el adecuado control glucémico ha demostrado reducir la morbilidad de estos pacientes así como la progresión de la IRC y su llegada a diálisis<sup>13</sup>. Aunque no disponemos de datos sobre control glucémico en nuestro estudio, debemos recordar que los objetivos para ESRD son menos estrictos que en fases precoces de la nefropatía, fijándose en Hb Glicosilada en torno a 7,5-8%<sup>13</sup>.

La *HVI* es a la vez una consecuencia de la enfermedad hipertensiva y renal y un factor de riesgo independiente de mortalidad. Se ha demostrado que tanto en IRC avanzada como en HD el desarrollo y progresión de la HVI se relaciona con la HTA y la anemia<sup>31</sup>. Disponemos de evidencias preliminares de que el control de la anemia y la T/A favorecen la regresión de la HVI tanto en HD como en DP o en IRC avanzada<sup>32,40</sup>. Recientemente se ha demostrado que los pacientes cuya HVI regresa tras el control de la T/A y la anemia, tienen mejor pronóstico que aque-

llos que no lo hacen. El estudio MAR no incluye parámetros ecocardiográficos, pero sí datos sobre el control de la anemia y la T/A, por lo que esperamos encontrar una relación entre el adecuado manejo de estos parámetros y la morbi-mortalidad CV.

La consideración de la *anemia* como FR CV propio de la IRC, se sustenta sobre datos previamente demostrados como: la relación fisiopatológica entre anemia e HVI y isquemia coronaria, el papel en la progresión de HVI en estudios clínicos y experimentales, la reversibilidad del daño ventricular al corregir anemia y por último, la asociación en estudios clínicos retrospectivos con morbi-mortalidad cardiovascular. Datos muy recientes del estudio DOPPS europeo han reforzado el papel de la anemia como marcador de riesgo, al establecer en un estudio prospectivo la asociación entre la anemia y morbi-mortalidad<sup>41</sup>. Por otro lado existen datos preliminares de la asociación entre el control de la anemia y la mejoría del perfil lipídico, lo que podría contribuir a sus beneficios cardiovasculares<sup>39</sup>. Nuestros datos son comparativamente mejores que los previos de otros estudios en nuestro país<sup>42</sup>, pero aún no se han alcanzado los objetivos propuestos hace más de 6 años<sup>42</sup>.

Se ha señalado al *hiperparatiroidismo* como un FR CV específico de la uremia, por medio de varios mecanismos fisiopatológicos, tales como calcificaciones, efecto proaterogénico y el aumento de los niveles de calcio en miocardio<sup>43</sup>. Algunos estudios clínicos demuestran asociación entre los niveles de fósforo, PTH y del producto CaxP con las complicaciones CV y las calcificaciones vasculares son una epidemia en auge<sup>43,15</sup>. Para acometer un análisis detallado sería preciso conocer otros datos como el tratamiento médico o quirúrgico, los niveles de calcio y fósforo, la concentración en el baño de HD y otros elementos que harían necesario un estudio con ese objetivo específico. Aún así queremos resaltar que casi una cuarta parte se encuentra por encima del rango 150-300 pg/dl recomendado por las guías DOQI<sup>15</sup>, aún tratándose de una cohorte prevalente con más de un año en HD como promedio. Es más, el control no mejora al año de seguimiento. Los valores por debajo de 150 pg/dl pueden ser inadecuados, pero se requiere más información para su evaluación, como el tipo de osteodistrofia o la existencia de paratiroidectomía previa entre otros.

Las guías actuales establecen unos valores mínimos para la *cinética* de la urea basados en su relación con la supervivencia de los pacientes<sup>22</sup> y por ello, los hemos incluido como covariables. Sin embargo, la adecuación de la diálisis requiere otros elementos como el control de la ultrafiltración, de la T/A pre y postdiálisis y el seguimiento diario e individualizado del paciente. De hecho se ha demostrado una corre-

lación entre el tiempo dedicado por el nefrólogo y una mejor evolución clínica<sup>44</sup>. Parte de nuestra población no alcanza los objetivos para cinética de la urea, a pesar de lo cual, existe una resistencia a prolongar las sesiones (sólo superan las 4 h el 54,2%) que se compensa con una alta utilización de membranas especiales. La ganancia de peso interdiálisis se ha asociado a mal control tensional y sobrecarga cardíaca, por lo que se ha recomendado mantener una ganancia de peso interdiálisis menor del 5%. En nuestro estudio más de un 10% supera esos límites y presenta un peor control tensional. Un tiempo de diálisis más prolongado podría facilitar un adecuado control tensional, del fósforo y contribuir a reducir el riesgo CV.

## CONCLUSIONES

Este análisis nos ha permitido conocer con detalle cual es la práctica habitual en múltiples aspectos del manejo de estos enfermos. También establece claras diferencias con los registros norteamericanos en perfil de pacientes, manejo de acceso vascular, diálisis, anemia y comorbilidad. Se confirma una elevada prevalencia de problemas cardiovasculares en nuestros pacientes en HD y especialmente en los diabéticos. Estamos aún lejos de cumplir los objetivos de las guías de riesgo CV, pero conocemos con más precisión estos parámetros y hemos identificado oportunidades terapéuticas para mejorar la evolución y el pronóstico de nuestros pacientes. Entre ellas destacaríamos un mejor control del perfil lipídico, la eficacia de diálisis, la tensión arterial y el manejo de la anemia.

## AGRADECIMIENTOS

Este estudio ha sido posible gracias al apoyo de Janssen-Cilag.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Amenábar JJ, García López F, Robles NR y cols.: Informe de Diálisis y Trasplante de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos, año 2000 *Nefrología* 22: 310-317, 2002.
2. USRDS: the united states renal data system. USRDS 2003 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 42: 1-230, 2003 (S5).
3. Longenecker JC, Coresh J, Powe NR y cols.: Traditional CVD risk factors in dialysis patients compared with general population: The CHOICE study. *J Am Soc Nephrol* 13: 1918-1927, 2002.
4. Levin A, Djurdev O, Barrett B y cols.: Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: getting to the heart of the matter. *Am J Kidney Dis* 38: 1398-1407, 2001.
5. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S: Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 134: 629-636, 2001.
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR y cols.: The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 289: 2560-2573, 2003.
7. Samak MJ, Coronado BE, Greene T y cols.: Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol* 57: 327-335, 2002.
8. Levey AS, Beto JA, Coronado BE y cols.: Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular disease. *Am J Kidney Disease* 32: 853-905, 1998.
9. Trespalacios FC, Taylor AJ, Agodoa LY, Abbott KA: Incident acute coronary syndromes in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 62: 1799-1805, 2002.
10. Raine AE, Margreiter R, Brunner FR y cols.: Report on management of renal failure in Europe, XXII, 1991. *Nephrol Dial Transplant* 7: 7-35, 1992 (S2).
11. V. Clinical algorithms on cardiovascular risk factors in renal patients. *Nephrol Dial Transplant* 15: 123-154, 2000 (Supl. 5).
12. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 41 (Supl. 3): S39-S58, 2003.
13. Documento de consenso 2002 sobre pautas de detección, prevención y tratamiento de la nefropatía diabética en España *Nefrología* 23: 521-530, 2002.
14. III. Clinical algorithms on renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 15 (Supl. 5): 39-57, 2000.
15. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bome Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 42 (Supl. 4): S52-S57, 2003.
16. European Best Practice Guidelines on anemia management. *Nephrology Dialysis Transplantation* 14 (Supl. 4): 1-50, 1999.
17. Portoles J, López JM, Aljama P: Morbilidad, mortalidad y anemia en pacientes en hemodiálisis (MAR 1). *Nefrología* 22 (suppl 4): 54, 2002.
18. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 40: 373-383, 1987.
19. Beddhu S, Bruns FJ, Saul M, Seddon P, Zeidel ML: A simple comorbidity scale predicts clinical outcomes and costs in dialysis patients. *Am J Med* 108: 609-613, 2000.
20. IV. NKF-K/DOQI clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease: update 2000. *Am J Kidney Dis* 37 (Supl. 1): S182-238, 2001.
21. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285: 2486-2497, 2001.
22. I.NKF-KIDOQI clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy: update 2000. *Am J Kidney Dis* 37 (Supl. 1): S7-S64, 2001.
23. Aljama P, Escollada R, Fernández A, Luque A y cols.: Hemodiálisis (I). En: Tratamiento Sustitutivo de la Insuficiencia Renal crónica. Guías NAC. ED: Sociedad Española de Nefrología 1996 Ediciones Harcourt España S. A. Madrid, España.
24. Naya MT, Garrido G, Cuende N, Canon J, Miranda B: Donación y trasplante renal en España durante 2002. *Nefrología* 23: 399-414, 2003.
25. Samak MJ, Levey AS: Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* 35 (Supl. 1): S117-31, 2000.

26. Kasiske BL: Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32 (Supl. 3): S142-S156, 1998.
27. Wanner C: Importance of hyperlipidaemia and therapy in renal patients. *Nephrol Dial Transplant* 15 (Supl. 5): 92-96, 2000.
28. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS: Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 47: 884-890, 1995.
29. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray D, Barre PE: Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int* 49: 1428-1434, 1996.
30. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE: Long-term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients. *Kidney Int* 54: 1720-1725, 1998.
31. Levin A, Thompson CR, Ethier J y cols.: Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 34: 125-134, 1999.
32. Parfrey PS: Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management. *Nephrol Dial Transplant* 15 (Supl. 5): 58-68, 2000.
33. Port FK, Hulbert-Shearon TE, Wolfe RA y cols.: Predialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 33: 507-517, 1999.
34. Coca A: Control de tension arterial en pacientes hipertensos tratados en España. Resultados del Estudio Controlpress. *Hipertensión* 19: 390-399, 2002.
35. García Cortés MJ, Ceballos M: Hipertension en los pacientes en HD de la comunidad andaluza. *Nefrología* 24: 149-157, 2004.
36. Dorhout Mees EJ: Hypertension in haemodialysis patients: who cares? *Nephrol Dial Transplant* 14: 28-30, 1999.
37. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG y cols.: Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 355: 865-872, 2000.
38. Leavey SF, McCullough K, Hecking E, Goodkin D, Port FK, Young EW: Body mass index and mortality in "healthier" as compared with «sicker» haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 16: 2386-2394, 2001.
39. Pollock CA, Wyndham R, Collett PV y cols.: Effects of erythropoietin therapy on the lipid profile in end-stage renal failure. *Kidney Int* 45: 897-902, 1994.
40. Portolés J, Torralbo A, Martín P, Rodrigo J, Herrero JA, Barrientos A: Cardiovascular effects of rHuEPO in predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 29: 541-548, 1997.
41. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, Bommer J, Andreucci VE, Piera L, Greenwood R, Feldman HI, Port FK, Held PJ: Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 19: 121-132, 2004.
42. Pérez García R: Estudio Epidemiológico sobre el tratamiento de la anemia en España. *Nefrología* 23: 300-311, 2003.
43. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 31: 607-617, 1998.
44. Rodríguez JA, López J, Cleries M, Vela E: Vascular access for haemodialysis -an epidemiological study of the Catalan Renal Registry. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1651-1657, 1999.

## GRUPO DE ESTUDIO MAR

### Centros y co-investigadores:

ASHDO, S. A. C. el Rosario: A. García Rubiales, R. Canabal; ASHDO. S. A. de Talavera: N. Ajage; Cediat Liria: J. Lacueva; Cedicas Castellón: M. Orts; C. HD. Aljarfe: A. Lara; C. HD. Arroyo: A. Carreño;

C. HD. Bonanova: B. de la Torre; C. HD. Burgalés: B. González Díez; C. HD. Dr. Criado: J. R. Criado; C. HD. Los Arcos: S. García Marcos; C. HD. Montequinto: M. Parallé; C. HD. Nuestra Señora del Prado: A. Martínez Calero; C. HD. Salve Care Canarias: C. Mora; C. HD. Sierra Este: J. Madrígala; C. HD. Torremolinos: M.ª M. Castilla, JL. Pizarro; C. HD. Verdún: E. Poch; C. HD. Villagarcía de Arousa: T. Cordal; C. HD. Virgen de los Reyes Gambro Healthcare: JM. Soler; C. de Nefrología de Mataró: M. Casals, M. Romero; C. HD. Bellavista: A. Ruiz; C-H Unitat Coronaria de Manresa: J. Sole; C.HD. los Llanos: P. Hernando, H. Santana; C. M. Jesús: A. Fernández; C. M. La Roselada: P. Abad; C. M. Santa Bárbara: C. Vozmediano; C. P. De HD Cilu S.A.-Jerez de la Frontera: M.ª L. Alcalá, G. Silgado; C.HD. Santa Engracia: M. Albalade, J. Hernández Pérez; C. HD. Virgen de la Fuensanta: N. Ridaó, M. Rodríguez Ferrero; C. HD. Axarguía: R. Franquelo; C. la Milagrosa: G. del Pozo; Clin. Ruber: R. Delgado; C. San Carlos: I. Merello; C. Santa Isabel de Sevilla: G. Fernández; Club HD. Los Enebrós: F. Valderrábano; Club HD. Ponfederal: R. Alcázar; Comp. H. de León: Rosa Ordóñez; Comes H. Pontevedra: Javier Fernández Muiños; C. Parc Taulí: M. García García, JC. Martínez Ocaña; Dialcentro: M. Sánchez Sancho, M.ª T. Villaverde; F. H. Alcorcón: E. Gruss, A. Tato; F. H. Manacor: J. Calls; F. H. de Mollet: O. Ibrík; F. Sociosanitaria de Barcelona: J. Bartolomé; F. Puigvert: E. Andrés; Gamaoal: A. López Ramos; H. Clínico Univ S. Cecilio: D. Prados; Hemodial: A. Cubas, E. Sierra; H. La Mancha Cto.: M. Arranz, J. M. Garrancho; H. «Ernest Lluch»: M.ª J. Aladrén, P. Vives; H. 12 de Octubre: J. M. Alcázar, E. Gutiérrez Martínez; H. Arnau de Vilanova: L. Craver; H. Can Misses: M. Saiz, A. Vázquez; H. Clínico Valladolid: J. Bustamante, J. Núñez García; H. Clínico San Carlos: J. A. Herrero; H. Clínico Univ. Zaragoza: R. Álvarez Lipe, F. Martín Marín; H. Clínico Univ. de Santiago: V. Arcocha; H. Costa del Sol: A. Maraños, J. Payán H. C. de Sant Antoni Abad. R. Ramos; H. C. del Bierzo: Z. Ghais; H. C. do Barbanza: D. Güimil; H. Cristal Piñor de Orense: E. Armada; H. de Alcañiz: LM. Lou; H. de Basurto: R. Ortiz de Vigón; H. de la Cruz Roja de Oviedo: P. Ruiz de Alegría; H. de la Ribera: M. Candel; H. de La Santa Creu: P. Angelet, M.ª T. Compte; H. de Vic: E. Castellote; H. del Aire: E. González Parra; H. Galdakao: R. Muñoz González; H. General Albacete: I. Lorenzo; H. General de Asturias: J. Herrera; H. General de Castellón: J. Hernández Jaras; H. General de La Palma: A. Macía; H. General de Manresa: A. Sans Boix; H. General de Segovia: M.ª J. Fernández Reyes; H. General Juan Cardona-El Ferrol: R. Mouzo; H. General Yagüe: G. Estefan, G. Torres; H. Gregorio Marañón: R. Jofre; H. Juan Canalejo: M. Pérez Fontán; H. Juan Ramón Jiménez: J. González Martínez; H. La Paz: J. Martínez Ara, JL Miguel; H. Las Américas-Hospiten Sur: M.ª L. Domínguez Gallego; H. Lluís Alcanyis: F. Sigüenza; H. Marqués de Valdecilla: R. Escallada; H. Meixoeiro de Vizo: J. M. Lamas; H. Militar Gómez Ulla: B. Fanlo; H. Nta. Sra. Sonsoles de Ávila: A. Fidalgo; H. Perpetuo Socorro: M.ª D. Arenas; H. Puerta del Mar de Cádiz: M. Ceballos; H. Regional Carlos Haya: J. Fernández Gallego, B. Ramos; HRío Carrión: F. Sousa; H. Río Horteza: A. de Paula, Antonio Molina; H. San Agustín de Avilés: J. Guerediaga; H. San Jorge de Huesca: J. M. Logroño; H. San Pedro de Alcántara: R. Novillo; H. Severo Ochoa: I. Rodríguez Villareal; H. Tamaragua: B. Martín Urcuyo, JE Sánchez Álvarez; H. Txagorritxu: B. Aurrekoetxea; H. Univ. Ciudad de Jaén: M.ª J. García Cortés, C. Sánchez Perales; H. Univ. Getafe: J. M. Arche; H. Virgen de la Concha: J. Grande; H. Virgen de la Luz: E. Ruiz La Iglesia; H. Virgen de la Macarena: JA Milán, José R Molas; Virgen de la Salud: E. García Díaz, Tomás Sierra; H. Xeral Calde de Lugo: R. Ranero Díaz; ICN-Unidad Nefrológica El Pilar: R. Gota Ángel, C. Hevia; ICN-U. Nef Moncloa: F. Coronel, J. Torrente; Instituto Médico Badalona: P. Fernández Crespo; Instituto Médico Barcelona: J. Casellas, M. Mas; Instituto Médico Quirúrgico San Rafael: J. Calviño, M. Rodríguez Lozano; Nefroclub Cartago: T. Ortuño; Nefroplana Castellón: R. Pons; Nefroubeda: P. Serrano; Phermodialisis: M.ª T. Hernández Moreno; Sanatorio Souto Boo: A. Pérez Freiria; Unidad HD. Madrid Oeste: C. Gámez, Pablo Mateos; H. Virgen de los Lirios: C. del Pozo.