



FORMACIÓN CONTINUADA

Trombosis del acceso vascular en pacientes hemodializados. Racional para el uso preventivo del aceite de oliva

V. G. Villarrubia*, J. M. Gil-Cunquero** y V. Pérez-Bañasco**

*Departamento de I+D+I. Bioaveda. Jaén. **Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario. Jaén.

INTRODUCCIÓN

En el año 1995 alguno de nosotros publicaba en un editorial de Nefrología un artículo titulado «De la excelencia al caos»¹, en el que por primera vez se denunciaba la falta de normativas, técnicas y administrativas, sobre la práctica de los accesos vasculares (AV) en los pacientes hemodializados. Como afirma un capítulo de las Guías SEN 2005 sobre el mismo tema, después de 10 años seguimos igual².

No cabe duda, sin embargo, que durante estos 10 años se han producido importantes avances, al menos en lo que concierne al conocimiento de las causas y patogenia de uno de los problemas cruciales de nuestra actividad médica: la trombosis del acceso vascular (TAV). De igual manera, una sociedad preocupada ha puesto en evidencia la grave repercusión económica que tienen los accesos vasculares sobre la Salud Pública, que algunos de nosotros también adelantábamos en otro artículo de la misma revista³.

Pero, por desgracia, el avance de los tratamientos frente a la IRC no se ha visto acompañado de la misma fortuna, como veremos, para el caso de la TAV. Recientemente, sin embargo, han surgido algunas publicaciones que sugieren la importancia de una dieta rica en ácidos grasos para el tratamiento de ciertas disfunciones características del paciente con IRC, incluida la trombosis del acceso vascular. Por eso, en este escrito analizaremos en primer lugar la importancia epidemiológica y socio-sanitaria de la TAV, seguida de un breve repaso a los acontecimientos que han marcado los nuevos conocimientos sobre su patogenia, para terminar analizando qué hay de nuevo en el arsenal terapéutico, y que hay

de verdad en los efectos de ciertas grasas sobre la TAV, con especial referencia al aceite de oliva de categoría superior: el aceite de oliva virgen extra obtenido de cultivos orgánicos.

EPIDEMIOLOGÍA. DIABETES MELLITUS Y TAV: UN PROBLEMA DEL FUTURO INMEDIATO

En la actualidad existen en España cerca 45.000² y en USA más de 350.000⁴ pacientes sometidos a diálisis por causa de Insuficiencia Renal Crónica (IRC). La diálisis implica la creación de accesos vasculares permanentes de diversos tipos. Por lo general, la construcción de fístulas arteriovenosas (FAV) se prefiere al uso de catéteres vasculares (CVC), debido a sus mayores tasas de persistencia y viabilidad. Sin embargo, el uso de injertos es frecuentemente utilizado, ya que la presencia de factores co-mórbidos como la diabetes o la edad avanzada limitan el éxito de las fístulas²⁻⁷.

Se estima que en USA se implantan alrededor de 250.000 catéteres/año, y que un 60% de los pacientes que inician diálisis (tabla I), y un 30% de los que reciben diálisis de mantenimiento, lo hacen con un catéter vascular^{4,5}. En Europa, las tasas de uso de catéteres son menores, oscilando entre un 15 a un 50%⁶. Un estudio español demostró que los catéteres son motivo del primer acceso vascular en nuestro país, estimándose una implantación anual de 12.000, en su mayoría temporales (60%), si bien el acceso definitivo, en el 81% de los casos, es la fístula arteriovenosa^{2,7}.

A pesar de los avances en el tratamiento de la IRC, la trombosis del acceso vascular (TAV) perma-

Correspondencia: Vicente García Villarrubia
Sauce, 28
23006 Jaén
E-mail: villarrubia@bioaveda.com

Financiado en parte por un Proyecto Campus de la Consejería de Innovación, Ciencia y Empresa de la Junta de Andalucía (Resolución 6PR0104216).

Tabla I. Epidemiología de la trombosis del acceso vacular (TAV) en hemodializados

Parámetros	España	Europa	USA
% Catéteres en HD	60	15-50	60
Incidencia de TAV	>50	> 50	>50
Tiempo medio de aparición de la TAV		73-84 días	
Coste anual del mantenimiento del AV	-	-	> 1 billón de dólares
Tratamiento efectivo de la TAV	No	No	No
Diabetes mellitus:	Aumentando de manera alarmante		
El futuro inmediato	Aumento de Resistencia a la Insulina		
	Aumento de casos de Insuficiencia Renal Crónica		
	Dificultad para fístula arterio-venosa, por daño vascular		

HD: hemodializados; AV: acceso vascular.

nece como un serio problema desde el establecimiento de la diálisis (tabla I). Así, las complicaciones relacionadas con el acceso vascular (AV) representan el 20-25% de todas las hospitalizaciones en pacientes dializados^{4,8}. Recientes estudios internacionales han evaluado que más del 50% de los accesos vasculares (AV) se trombosan en el curso del primer año tras el implante y que más del 75% requieren procedimientos de recuperación para mantener su persistencia^{9,10}. En España las cifras son similares², estando la incidencia de TAV, en nuestro Servicio del Complejo Hospitalario de Jaén, situada en torno al 53% en el año 2005.

Finalmente, el coste anual que significa el mantenimiento del acceso vascular en USA es de más de 1 billón de dólares por año¹¹ y, desafortunadamente, no existe hasta el momento ninguna terapia que resulte eficaz en la TAV¹². También desgraciadamente, se sabe que la diabetes está creciendo de manera alarmante en todo el mundo¹³, por lo que se esperan incrementos notables en la incidencia de IRC y, por ende, en la necesidad de utilización de más catéteres que fístulas, debido al relevante fracaso vascular del paciente diabético (tabla I). Por ello, creemos necesaria la investigación de nuevos tratamientos, a ser posible más económicos, que ayuden a solucionar el problema al que nos enfrentamos. Este desarrollo terapéutico no es posible si no lleva asociado el mejor conocimiento de las causas y de la fisiopatología de la enfermedad que nos ocupa.

ETIOPATOGENIA

La supervivencia media de los catéteres vasculares (CVC) oscila entre el 52% y el 93% al año, inferior a fístulas autólogas², aunque se ha comunicado que la supervivencia en diabéticos puede ser inferior al 30% al año¹⁴, lo que confirma la necesi-

dad de buscar nuevos procedimientos y/o tratamientos, a la vista de la epidemia de diabetes que se avecina (tabla I).

Las causas más frecuentes de la retirada del CVC son las disfunciones y las infecciones^{2, rev}. Dejando aparte las disfunciones tempranas, que ocurren la primera vez que se realiza diálisis a través del CVC, y que se deben generalmente a problemas mecánicos, las tardías son debidas en su gran mayoría a trombosis del acceso vascular (TAV). La TAV supone un 40% de las disfunciones de los catéteres¹³ y su tiempo de aparición oscila entre los 73 y 84 días^{15,16} (tabla I).

TAV e inflamación: reclutamiento celular e hiperplasia de la íntima venosa

Las TAV se clasifican en extrínsecas e intrínsecas, siendo las extrínsecas secundarias a la formación de un trombo mural, que puede ubicarse en vena cava superior o aurícula derecha². Suelen ser graves y precisan de anticoagulación sistémica y retirada del catéter^{2,17,18}. Las TAV intrínsecas suelen ser la causa de déficit de flujo a través del catéter, siendo la formación de una vaina de fibrina alrededor del catéter la forma más frecuente de presentación de la TAV en los catéteres tunelizados².

En lo que se refiere a las causas, se piensa que la mayoría de los episodios de TAV se deben a alteraciones anatómicas, tales como las estenosis derivadas de las hiperplasias de las capas venosas fibromuscular y de la íntima^{19,20}, si bien la TAV puede ocurrir en ausencia de estas alteraciones^{8,20,21} y no se sabe por qué unos pacientes con estas alteraciones hacen TAV y otros no²². Dicho esto, parece claro que en la mayor parte de los casos de TAV la hiperplasia venosa tiene lugar, de manera preponderante, a los 2-3 cm de la anastomosis con el catéter y se caracteriza por (fig. 1): a) la proliferación de

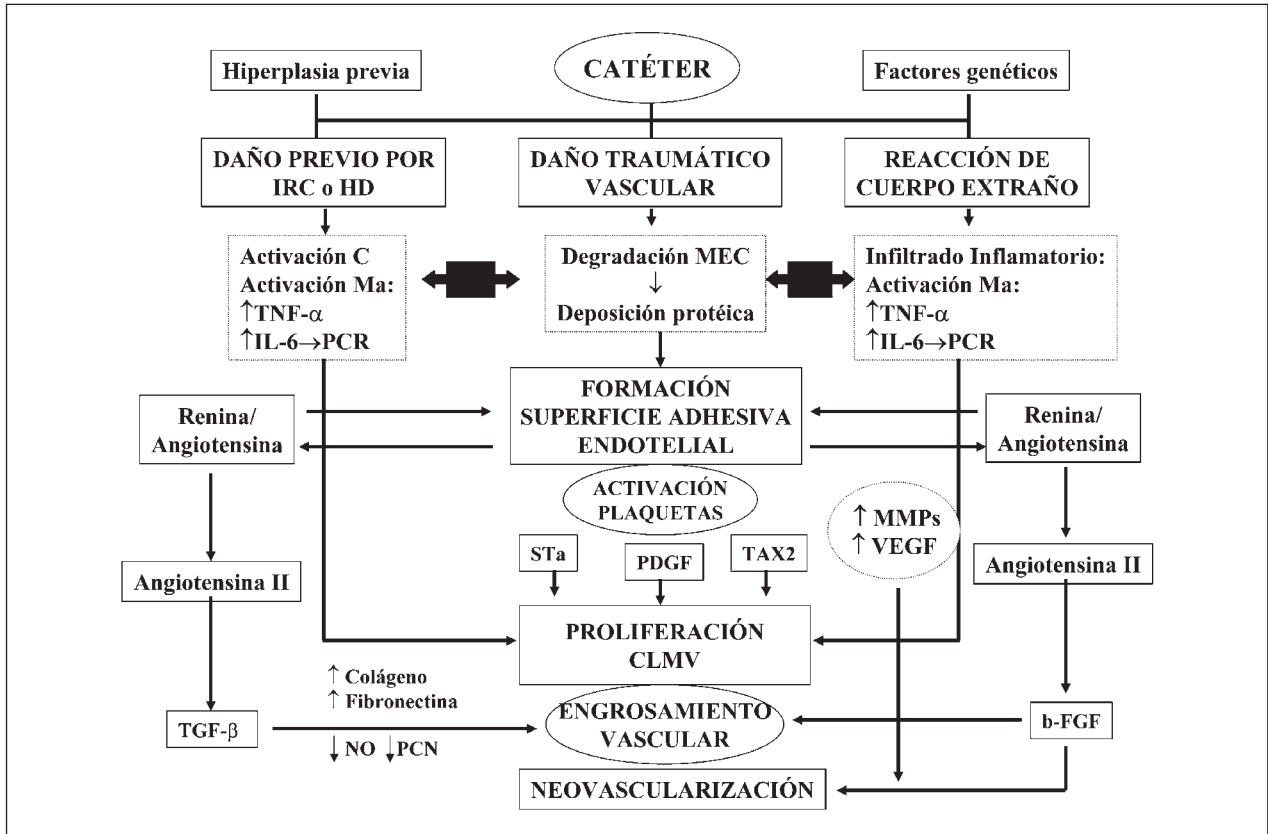


Fig. 1.—Patogénesis de la trombosis del acceso vascular en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC); HD: hemodiálisis; C: sistema del complemento; Ma: macrófagos; TNF-α: factor alfa de necrosis tumoral; IL-6: interleucina 6; PCR: proteína C reactiva; MEC: matriz extracelular; STa: serotonina; PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas; TAX2: tromboxano A2; MMPs: metaloproteinasas de la MEC; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial; TGF-β: factor beta transformador del crecimiento; NO: óxido nítrico; PCN: péptido C natriurético; CLMV: células lisas musculares vasculares; b-FGF: factor básico de crecimiento fibroblástico.

las células lisas musculares (CLM); b) la neoformación de microvasos; c) la deposición de proteínas procedentes de la degradación de la matriz extracelular, y d) la expresión de citocinas y factores de crecimiento, tales como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor básico de crecimiento fibroblástico (bFGF), el factor beta transformador del crecimiento (TGF-β) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), entre otros²³⁻²⁷. Todo ello conlleva la progresiva instauración de la estenosis, con la consiguiente obstrucción del flujo sanguíneo, y cuando el flujo en el injerto baja de los 600 ml/min el riesgo de TAV se incrementa dramáticamente^{28,29}.

En el centro de estas alteraciones se sitúa la instauración de un cuadro inflamatorio, que es consecuencia (fig. 1): a) de la manipulación traumática de la vena; b) de la reacción biológica del organismo ante la presencia de un cuerpo extraño (catéter); c)

de los daños previos provocados por la situación de IRC y la diálisis, y d) de las alteraciones, en muchos casos inmunológicas, provocadas por la enfermedad de base que condujo a la IRC. Así pues, resulta difícil deslindar a que situación de las citadas corresponde asumir los disturbios que aparecen tras la instauración del catéter, por lo que solamente citaremos lo que se observa, sin adscribir lo visible a ninguna situación en particular.

En primer lugar, la implantación del catéter se acompaña de una reacción de cuerpo extraño (fig. 1), que se caracteriza por un infiltrado de leucocitos activados productores de citocinas pro-inflamatorias, entre las que destaca el factor alfa de necrosis tumoral (TNF-α), del que se conocen sus actividades necrotizantes (de ahí su nombre) y sus efectos proliferativos sobre células endoteliales y del músculo liso (CLM), que son en gran parte responsables de la hiperplasia vascular que precede a la TAV^{30,31}. Esta re-

acción inflamatoria se ve potenciada por la propia hemodiálisis que, como se sabe, provoca —dependiendo de la biocompatibilidad de la membrana utilizada— descarrilamientos en las acciones del sistema del complemento y en la activación de los macrófagos, con la consiguiente hiperproducción de una plétora de citocinas inflamatorias, en las que el TNF- α , la interleucina 6 (IL-6) y algunos de sus productos inducidos endógenamente (proteína C reactiva: PCR) juegan un papel primordial en el mantenimiento de la inflamación, en la hiperplasia celular y en la producción de más daño endotelial³².

Es este daño endotelial el que, junto al daño traumático inducido yatrogénicamente, va a favorecer el establecimiento de una superficie adhesiva que facilita la posterior activación de las plaquetas (fig. 1). Igualmente, las sesiones de diálisis incrementan la activación de las plaquetas, con la consiguiente liberación de tromboxano A2, serotonina y, sobre todo, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF: «platelet-derived growth factor»), que se encargan de mantener la proliferación de las células de la musculatura lisa³³⁻³⁶. De hecho, la menor supervivencia del acceso vascular está relacionada directamente con niveles elevados de plaquetas circulantes activadas³⁷.

El otro factor de crecimiento inmerso en los mecanismos que conducen a la hiperplasia es el TGF- β (fig. 1), que realiza sus acciones a través de la inducción a la producción de proteínas de la matriz extracelular, tales como la fibronectina y el colágeno³⁸, facilitando así el engrosamiento vascular y la consiguiente estenosis. Su implicación directa viene demostrada por el hecho de que los pacientes con aumento de la secreción de TGF- β tienen las menores tasas de permanencia del injerto venoso³⁹. Finalmente, la producción de más PDGF, TGF- β y bFGF queda desgraciadamente asegurada por la activación del sistema renina/angiotensina, provocada por la injuria tisular, que resulta en la producción intermediaria de angiotensina II y finalmente en la secreción de gran parte de los factores citados⁴⁰⁻⁴².

No cabe duda que expuestos así, los hechos que conducen al estrechamiento vascular parecen simples. Sin embargo, en el lecho lesional (anastomosis) suceden otra serie de interesantes fenómenos que dificultan la comprensión del todo y, por tanto, complican cualquier aproximación terapéutica. Entre estos fenómenos hay que destacar dos (fig. 1): 1º) las alteraciones de los mecanismos de resistencia vascular, que se traducen por la menor producción de sustancias funcionalmente antiproliferativas (óxido nítrico [NO], heparán sulfato y el péptido C natriurético) sobre las células musculares lisas⁴³⁻⁴⁷; y, 2º) los procesos de remodelación de la pared vascular, dirigidos a tratar de recomponer el daño tisular

provocado por la anastomosis vena-catéter, que hacen intervenir a diversas enzimas de degradación del colágeno y la elastina, principales componentes de la denominada matriz extracelular: Son las metaloproteinasas (MMPs), que son activadas como consecuencia del daño tisular y el incremento compensatorio del flujo y presión sanguíneas⁴⁸⁻⁵⁰. Finalmente, los fibroblastos de la capa adventicia venosa intervienen en este complejo juego de interacciones celulares y moleculares, que conducen a la neoformación de la capa íntima venosa (hiperplasia de la íntima: HI)^{24,51}.

En resumen, la HI venosa en los injertos vasculares con PTFE se caracteriza (fig. 1) por²⁴: a) la presencia de gran número de CLM y miofibroblastos; b) la acumulación de sustancias procedentes de la degradación de la matriz extracelular; c) los procesos de neoangiogénesis en la neoíntima y adventicia, y d) la presencia de una capa de macrófagos activados que rodean el injerto. Prácticamente todas las células que intervienen en el lecho de la anastomosis, son capaces de producir cualquiera de los factores de crecimiento citados (PDGF, TGF- β , VEGF y bFGF), contribuyendo así al mantenimiento patológico de la hiperplasia de la neoíntima en los injertos de PTFE. Se entiende entonces, que las modernas terapias frente a este problema deben de tener en cuenta la complejidad de estos mecanismos, si se busca obtener efectos beneficiosos en los pacientes afectados de TAV.

Finalmente hay que destacar que otras comunicaciones profundizan en nuevos aspectos de la patología de la TAV. Así, un reciente estudio retrospectivo en pacientes hemodializados demuestra que los pacientes que alguna vez hicieron TAV exhiben cifras séricas elevadas de productos avanzados de glicosilación (AGEs), de PCR y de la molécula de adhesión VCAM-1 («vascular cell adhesion molecule-1»), por relación a aquellos que no la hicieron⁵². Aun más, estas alteraciones están, como ya se sabía⁵³, relacionadas con la presencia de diabetes en los pacientes con TAV⁵², por lo que los autores sugieren que cualquier intervención preventiva y/o terapéutica frente a la TAV debe contemplar un efecto anti-AGEs⁵². De hecho, es probable que dado el papel de los AGEs en los mecanismos de activación de los macrófagos y células endoteliales⁵³, el tratamiento con productos anti-AGEs pudiera ser beneficioso en la prevención de la TAV, sobre todo en pacientes diabéticos. En otro orden de cosas, algunos autores sostienen que niveles elevados de homocisteína se hallan asociados a la TAV⁵⁴, mientras que otros no hallan esta relación⁵⁵. Sobre este aspecto hay que señalar, que las diferencias observadas entre ambos estudios pudieran deberse a la reciente de-

mostración de la influencia genética sobre el control de la homocisteína⁵⁴, aunque también debería clarificarse cual es la influencia de la diabetes sobre estos hechos.

En resumen, se sabe que las trombosis —bien sean venosas o arteriales— resultan del juego entre al menos tres factores: estancamiento sanguíneo, daño vascular y un estado especial de hipercoagulabilidad⁵⁶. Mientras que los papeles de los dos primeros parecen estar bien definidos^{8,19,57}, y así lo hemos expuesto, se ha sugerido recientemente el papel de las trombofilias en la TAV⁵⁸, lo que implica a más factores a tener en cuenta a la hora de diseñar protocolos adecuados de tratamiento, en los que posiblemente habrá que recurrir, cómo siempre ocurre en Medicina, a la asociación de diferentes fármacos (poliquimioterapia) y/o, como veremos más adelante, al uso alimentos funcionales.

TAV e infecciones sobreañadidas

De lo que sí se tiene certeza es que la TAV incrementa el riesgo infeccioso, la necesidad de hos-

pitalización (ya descrita) y conduce a la pérdida de potenciales nuevos sitios para la implantación del acceso vascular. En lo que concierne al riesgo infeccioso, se sabe que es la complicación más frecuente y grave de los CVC, así como la causa más frecuente de retirada del catéter y de complicaciones asociadas como osteomielitis, endocarditis y muerte². Dado que este apartado excede a las pretensiones de este escrito, remitimos al lector a la Guía SEN 2005, en donde hallará una mejor y exhaustiva información acerca de estos hechos²; eso sí, recordando al lector que su cita en este escrito, además de cumplimiento obligado por la importancia del tema, tiene que ver con ciertos aspectos anti-infecciosos que veremos en el apartado dedicado al aceite de oliva virgen extra.

APROXIMACIONES TERAPÉUTICAS: DEL CLASICISMO PREVENTIVISTA A LA MODERNIDAD INTERVENCIONISTA, Y VUELTA

Entre las estrategias dedicadas a limitar la incidencia de la TAV (tabla II), destaca en primer lugar

Tabla II. Opciones terapéuticas en la TAV

Estrategias	Resultados/comentarios
Preventiva:	Escasos*
• Monitorización exhaustiva	
Agentes químicos:	Parciales, a costa de efectos secundarios. Hemorragias gastrointestinales
• Anticoagulantes	
• Anti-agregantes plaquetarios	
Agentes físicos:	Buenos resultados experimentales
• Braquiterapia	Buenos resultados experimentales
• Terapia fotodinámica	
Manipulaciones del catéter:	A la espera de resultados clínicos
• Nuevos materiales de construcción	Racional científico dudoso (ver texto)
• Catéteres recubiertos de laminina-5	
Modificadores de la Respuesta Biológica:	Buenos resultados experimentales
1. Agentes químicos:	Buenos resultados experimentales
• Inhibidores de MMPs	Ensayo clínico en marcha
• Inhibidores de PDGF	Ensayo clínico en marcha
2. Terapia génica	Dudoso racional científico
• gen del VEGF en vector adenoviral	Buenos resultados experimentales
• gen del péptido natriurético en vector adenoviral	Buenos resultados experimentales
3. Terapias con progenitores celulares:	
• Progenitores endoteliales	
4. Terapias mixtas:	
• Genes + progenitores	
• Otras	
Manejo de la nutrición:	Resultados clínicos dudosos
• Aceites de pescado	Buen racional científico
• Aceite de oliva virgen extra	Racional científico potente
• Dieta Mediterránea	

* No se sabe por qué unos pacientes con alteraciones previas vasculares hacen TAV y otros no; MMPs: metaloproteinasas de la MC (matriz extracelular); PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial. No se contemplan en esta tabla las estrategias quirúrgicas (ver descripción en texto).

la implementación de diversos procedimientos de monitorización exhaustiva, que no parecen convincentes a la vista de los resultados paradójicos obtenidos por diferentes grupos de investigación clínica^{59,60}. De todas formas, está en la mente de todos que un control y seguimiento lo más rigurosos posibles, puede influir en el camino determinista del acceso vascular hacia la TAV. En este sentido, la aplicación de la normas de consenso recogidas por la SEN ofrecen posibilidades de prevención dignas de encomio², y a las que remitimos al lector para una información más completa. Igualmente, no es motivo de esta revisión, por escapar a nuestras especialidades médicas, el análisis de los procedimientos quirúrgicos destinados al tratamiento del TAV.

Agentes químicos y físicos: manipulaciones del catéter

En lo que concierne al uso de agentes químicos farmacológicos (tabla II), cómo la aspirina, warfarina y el dipiridamol, la relativa frecuencia de efectos secundarios (hemorragia gastrointestinal), unido a la ausencia de resultados consistentes, han desilusionado sobre su uso⁶¹⁻⁶³. Igualmente, se ha propuesto que el clopidogrel (un antiagregante plaquetario) pudiera tener efectos muy llamativos en cuanto a la menor incidencia de TAV y mayor supervivencia de los pacientes tratados^{64,65}, efectos que no han sido confirmados en un estudio más exhaustivo que combinaba el fármaco y la aspirina⁶⁶, y que desgraciadamente hubo que interrumpir ante la elevada incidencia de complicaciones hemorrágicas.

El uso de agentes físicos (radiaciones) es otra alternativa terapéutica en la TAV, que está basada en la capacidad de las radiaciones ionizantes para impedir la proliferación de las CLM en la vena afecta (tabla II). En esta dirección, algunos estudios experimentales muestran los efectos inhibidores de la braquiterapia, aplicada en la anastomosis venosa, sobre la hiperplasia vascular⁶⁷⁻⁶⁹, por lo que un estudio de radiación endovascular está siendo actualmente llevado a cabo en humanos⁷⁰. Una alternativa a la radiación es representada por la terapia fotodinámica, que ha demostrado también su habilidad para inhibir *in vitro* la emigración y proliferación de las CLM⁷¹ e inhibir el desarrollo de hiperplasia de la íntima en un modelo canino⁷², sin que hasta el momento se hayan publicado experiencias en humanos.

Otra aproximación interesante, dirigida a la prevención de la TAV, tiene que ver con las modificaciones que, de acuerdo al conocimiento patogénico descrito, se están introduciendo en los nuevos catéteres (tabla II). De esta manera, se sabe que el com-

portamiento de los diversos materiales usados en la construcción de los catéteres es diferente, en lo que se refiere a la reacción biológica de cuerpo extraño que provocan. Así, tanto los macrófagos cultivados en presencia de PTFE como con TCPS («tissue culture polystyrene») aumentan la angiogénesis y la producción de angiopoyetina-1, mientras que el PVC («polyvinylchloride») inhibe estos efectos⁷³. De igual manera, el uso de determinados componentes de la matriz extracelular (laminina-5), asociada a PTFE expandido (ePTFE), acelera la angiogénesis y la neovascularización en los tejidos adiposo y subcutáneo de ratas⁷⁴. Esta innovación, que razona su uso basándose en que la mayoría de los implantes provoca la formación de cápsulas fibrosas avasculares⁷⁵, podría no ser todo lo efectiva que se piensa, ante el hecho comprobado de que la neovascularización provocada por ePTFE presenta características absolutamente diferentes a las de los vasos nativos⁷⁶. En cualquier caso, habrá que esperar a más estudios para comprobar su eficacia.

Modificadores de la Respuesta Biológica: terapia génica y progenitora celular

Otras terapias basadas en el conocimiento de la patogenia descrita en esta revisión (tabla II), contemplan el uso de inhibidores de las MMPs, ya que —cómo se ha visto— la emigración de las CLM depende de la degradación de la matriz extracelular por las MMPs. Así, diversos estudios experimentales demuestran importantes reducciones de la hiperplasia, tanto arterial como venosa, con el uso de inhibidores de estas enzimas⁷⁷⁻⁷⁹, sin que todavía se disponga de estudios en humanos. Igualmente, el uso de inhibidores del PDGF, como los anticuerpos monoclonales frente a sus receptores alfa y beta, provoca la atrofia de la íntima en babuinos con injertos prostéticos aorto-ilíacos, a través de la reducción de la proliferación e incrementos de la apoptosis en las CLM⁸⁰.

En lo que concierne a las terapias génicas (tabla II), un estudio multicéntrico actualmente en marcha⁸¹, que contempla el tratamiento con un vector adenoviral conteniendo el gen del VEGF («vascular endothelial growth factor»), podría ofrecer algunos resultados clarificadores en pacientes dializados con acceso vascular. En cualquier caso, mientras esperamos la comunicación, es preciso hacer algunos comentarios a este tipo de terapia: 1º) Un estudio experimental ha demostrado que la inserción de un gen de VEGF humano acelera la restauración de la integridad endotelial y atenúa la hiperplasia de la íntima en la arteria carótida de conejos⁸²; 2º) En un

ensayo en humanos, dirigido a la prevención de la re-estenosis post-angioplastia y del stent, así como al tratamiento de la isquemia miocárdica, la transferencia de un gen de VEGF no dio lugar a re-estenosis significativas ni aumentó el tamaño del lumen coronario, si bien aumentó significativamente la perfusión miocárdica, a través de procesos paralelos de neovascularización⁸³, y 3º) Otro estudio experimental en conejos, ratas y ratones demostró que el bloqueo del VEGF, mediante la transferencia del gen de uno de sus receptores solubles, suprimió el proceso de re-estenosis a través de la inhibición del reclutamiento local de monocitos⁸⁴, lo que, a nuestro modo de ver, contradice lo expuesto en el punto 2º en humanos. En relación a este hecho, y dejando aparte la diferente capacidad funcional de cada uno de los genes estudiados en los diferentes trabajos, parece hoy claro que las pretendidas acciones neovascularizadoras del VEGF no son tales, y que son otros efectos los responsables de sus acciones beneficiosas. Así, algunos sugieren que estas actividades son más vasculoprotectoras, y mediadas a través de: a) la inhibición de la emigración y proliferación de las CLM, y b) la inducción a la producción de NO y prostaciclina por parte de las células endoteliales⁸¹.

Otros aspectos de la terapia génica contemplan el papel crucial de los fibroblastos de la adventicia en la formación de la hiperplasia de la íntima. En este sentido, se ha demostrado que la inoculación periadventicial de un vector adenoviral conteniendo el gen del péptido natriurético —un potente inhibidor de la emigración de las células musculares lisas—, aumenta el espesor de la capa media y el área luminal en accesos vasculares en cerdos⁸⁵, por lo que actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico en humanos⁸¹.

Finalmente, y dado el potencial regenerativo de las células progenitoras endoteliales⁸⁶⁻⁸⁸, dos estudios han demostrado experimentalmente su habilidad para promover la re-endotelización de injertos prostéticos en perros^{89,90}, así como su capacidad para reducir la hiperplasia de la íntima⁹¹. Curiosamente, esta última experiencia combina (tabla II) de manera elegante la terapia génica con la metodología de expansión celular de las células progenitoras endoteliales a partir de células mononucleadas sanguíneas en conejos⁹¹.

De cualquier manera, habrá que esperar —como siempre—, a la obtención de más resultados sobre estas nuevas terapias y su acondicionamiento al tratamiento de la TAV en pacientes hemodializados. Mientras tanto, no queremos dejar de recordar que los aspectos higiénicos y preventivos continúan teniendo especial importancia en el manejo de la TAV², a los que ahora parecen sumarse ciertos as-

pectos dietéticos que podrían significar un nuevo avance en la prevención de la enfermedad.

Ácidos grasos en el tratamiento de la TAV. Racional para el uso de aceite de oliva virgen extra orgánico

Se ha sugerido recientemente que una dieta rica en aceite de pescado (omega-3 o n-3) tiene efectos favorables, comparada con una de aceite de maíz, sobre la incidencia de TAV en pacientes hemodializados con catéteres de PTFE⁹. El racional para esta demostración está basado en la capacidad de los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) n-3 para, al igual que la aspirina, inhibir la ciclooxigenasa (COX) y prolongar el tiempo de sangría; pero, al contrario que ésta, disminuir la incidencia de erosiones y úlceras gástricas yatrogénicas⁹². Aun más, algunas evidencias sugieren que los ácidos grasos n-3 (fundamentalmente, EPA: ácido eicosapentanoico) inhiben la hiperplasia de la íntima de injertos autólogos venosos, sin reducir los niveles de LDL (lipoproteínas de baja densidad)⁹³. Igualmente, las dietas ricas en PUFA n-3 mejoran el flujo sanguíneo y la fluidez de la membrana en los hematíes de voluntarios sanos⁹⁴, mientras reducen la liberación de factores de crecimiento (PDFG)⁹⁵ y factores como el tromboxano⁹³, leucotrienos [ambos PUFA, EPA y decosahexanoico (DHA)]⁹⁶ y PAF (factor activador de las plaquetas)⁹⁷, así como algunas citocinas proinflamatorias (IL-1 y TNF- α) por parte de células mononucleadas sanguíneas (CMNs)⁹⁸. Finalmente, los PUFA n-3 aumentan la emigración⁹⁹ pero inhiben la proliferación de CLM en respuesta a varios mitógenos¹⁰⁰.

A pesar del aparentemente correcto racional y del impacto de los resultados obtenidos, dos hechos llaman poderosamente la atención de este ensayo⁹. El primero está relacionado con la elevada incidencia de TAV en el grupo control, que parece significativamente mayor que la obtenida en los controles históricos llevados a cabo por el mismo grupo investigador, y el segundo tiene que ver con la ausencia de otros ensayos similares en su concepción, a pesar del tiempo transcurrido tras la publicación del mismo⁹. En este sentido, una reciente publicación en la revista *Nefrología*¹⁰¹ plantea, después de una excelente revisión, la necesidad de más estudios en humanos, destinados a comprobar los efectos beneficiosos de los n-3 en el enfermo urémico.

Desde nuestro punto de vista, y sin cuestionar la validez de esos resultados, existen actualmente otros datos que indican: 1º) que el racional expuesto por los autores⁹ no es todo lo correcto que podría pensarse, a la vista de otras publicaciones que en ese momento no existían o bien los autores omitieron,

y que serán analizadas aquí; 2º) que otro aceite, el aceite de oliva (rico en ácidos grasos monoinsaturados: MUFA: oleico), posee un racional aparentemente más correcto —como veremos— para su indicación como agente preventivo en la TAV (tabla II). Este racional ha sido el que hemos utilizado para la realización de un estudio nutricional con aceite de oliva (AO) en pacientes con IRC en prediálisis¹⁰² (del que pronto se comunicarán sus resultados) y el que hemos presentado recientemente para la realización de un estudio multicéntrico sobre la incidencia de TAV en pacientes tratados con AO.

En primer lugar, queremos dejar claro que el AO utilizado en ambos ensayos es una mezcla («coupage») de diferentes aceites de oliva vírgenes extra españoles, todos de alta calidad y pureza, tanto química como organoléptica¹⁰³. En segundo lugar, el aceite procede de cultivos orgánicos/ecológicos, por lo que no se detecta en él, en la analítica posterior, la presencia de pesticidas ni herbicidas en su composición¹⁰². Este hecho reviste especial importancia, dado que algunos de los pesticidas [presentes tanto en aceites vegetales como animales (pescados)] exhiben efectos proinflamatorios, entre otros fenómenos no deseados¹⁰⁴, que podrían interferir con los efectos antiinflamatorios descritos tanto para el aceite de oliva como para el aceite de pescado, algunos de los cuales veremos a continuación. En la parte contraria, otros pesticidas se comportan como potentes antiinflamatorios¹⁰⁴, por lo que se podría pensar que los efectos antiflogísticos de algunos de los aceites experimentados serían debidos a los pesticidas, aún a costa de efectos nada deseables en humanos con alguna forma de inmunocompromiso, cual es el caso de nuestros pacientes con IRC.

Dicho esto, hay que destacar primeramente la extraordinaria potencia antiinflamatoria exhibida por el AO, que se manifiesta por su habilidad para reducir significativamente los marcadores de inflamación vascular en pacientes con síndrome metabólico¹⁰⁵, o aquellos experimentales que demuestran la capacidad de una dieta enriquecida con AO para incrementar la supervivencia en ratones con shock endotóxico inducido por LPS¹⁰⁶. En este ensayo, la mayor supervivencia animal se asoció a disminuciones significativas de una parafernalia de parámetros inflamatorios que incluía: acumulación de neutrófilos, formación de prostaglandinas E2 (PGE2) y leucotrieno B4 (LTB4) y reducción en las cifras de proteína quimiotáctica monocitaria (MCP-1) y TNF- α , entre otros¹⁰⁶. Para finalizar este apartado sobre inflamación, otro estudio describe como, contrariamente a los efectos perniciosos del aceite de pescado sobre un modelo experimental de colitis ulcerosa asociada a cambios premalignos, la dieta con AO inhibe la expresión de COX2 y dis-

minuye el riesgo de neoplasia asociada a la colitis, en ratones deficientes en la citocina anti-inflamatoria interleucina 10 (IL-10)¹⁰⁷.

En lo que concierne a los mecanismos de coagulación, tan importantes para el estudio de la TAV, los n-3 inhiben la agregación plaquetaria y activan la trombolisis en sujetos sanos, pero son menos efectivos que los MUFA en la prevención de la oxidación del LDL¹⁰⁸. Otros estudio profundiza más en estos hechos, mostrando que en pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo 2 (DM-2), cual es el caso de muchos pacientes con TAV, los efectos sobre la coagulación no son tan claros. De hecho, solamente el DHA pero no el EPA disminuyó la agregación del colágeno y la producción de tromboxano A2, aunque no hubo cambios en la agregación plaquetaria inducida por PAF, ni en la función fibrinolítica ni vascular, en comparación con AO (usado como placebo)¹⁰⁹. Igualmente, un estudio en pacientes hemodializados, tratados con bajas dosis de n-3 durante 3 meses, no mostró ningún beneficio sobre parámetros inflamatorios ni circulatorios y aumentó la homocisteína, aunque bajo el VLDL y los triglicéridos¹¹⁰. En otro ensayo que comparaba n-3 con AO (usado como placebo) en pacientes con DM-2, los n-3 disminuyeron los triglicéridos y el VLDL, pero aumentaron el LDL y la actividad el factor inhibidor-1 del plasminógeno (PAI-1), reduciendo así la capacidad fibrinolítica de los pacientes¹¹¹. Como muy bien señalan los autores, esta situación es contraria a la observada en otras ocasiones en las que el descenso de los triglicéridos se acompañó de descensos en la actividad del PAI-1¹¹¹. Un estudio con dosis similares de n-3 y durante el mismo tiempo de administración que el descrito en la Ref. 9 (1 año), no demostró que los n-3 fueran capaces de modificar la actividad procoagulante ni las tasas de escape transcápicular de la albúmina en diabéticos insulino-dependientes¹¹². De igual manera, aunque se había pensado que el AO, rico MUFA, incrementaba la activación postprandial del factor VII de coagulación, un estudio controlado de intervención en la dieta demostró lo contrario, describiendo además reducciones significativas en la activación de las plaquetas¹¹³.

Más interesante fue que el tratamiento preventivo con AO, en un modelo experimental de trombosis aórtica (por prótesis) y venosa (por ligadura de la cava inferior), demostró un retraso en la oclusión trombótica de la aorta y menor incidencia de trombosis venosa, así como una prolongación en el tiempo de sangría, menores concentraciones de fibrinógeno plasmático y sin cambios en el factor VII¹¹⁴, siendo estos fenómenos posiblemente mediados por la disminución del fibrinógeno y la normalización de las interacciones entre plaquetas y las paredes

vasculares. En este sentido, un estudio de alimentación comparativa (pescado vs oliva) en mujeres sanas con niveles elevados de fibrinógeno, demostró que el aceite de pescado bajó los niveles de triglicéridos y factores Vc y VIIIc, mientras que los dos (pescado y oliva) aumentaron el PAI-1 y disminuyeron el factor Xc de la coagulación y los niveles de fibrinógeno¹¹⁵. Finalmente hay que destacar, que aunque se había pensado que el AO, por su riqueza en MUFA, incrementaba la activación postprandial del factor VII, un estudio controlado de intervención en la dieta demostró el efecto contrario, mostrando además reducciones significativas en la activación de las plaquetas¹¹⁶.

Por todo lo expuesto, parece claro que el AO aventaja a los n-3 en ciertos aspectos relacionados con la posibilidad de un tratamiento basado en los hechos patogénicos descritos aquí en los pacientes con TAV (tabla II). Por este motivo, más los referidos sobre pesticidas, y todo ello unido a la riqueza en polifenoles y otros elementos funcionales contenidos en el aceite virgen extra, creemos atractiva la idea de comprobar fehacientemente sus efectos en pacientes afectados de TAV. Finalmente, no queremos dejar de señalar que uno de los aspectos más comprometidos y controvertidos del paciente con IRC es el de la nutrición. Es por ello que no queremos que la frase del Prof. Kalantar-Zadeh, dirigida a glosar estos aspectos de la IRC, pase desapercibida a los ojos de los interesados en una Buena Práctica Médica¹¹⁷. «*The ongoing obsession with conventional cardiovascular risk factors largely reflecting overnutrition in a population that suffers from the short-term consequences of undernutrition and excessive inflammation may well be fruitless*».

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez-Bañasco V, Borrego FJ: De la excelencia al caos. *Nefrología* 15: 6, 1995.
2. Rodríguez Hernández JA, González Parra E, Julián Gutiérrez JM, Segarra Medrano A, Almirante B, Martínez MT y cols.: Sociedad Española de Nefrología. Guías sobre acceso vascular en hemodiálisis. *Nefrología* 25 (Supl. 1): S3-S97, 2005.
3. Borrego Utiel FJ, Pérez del Barrio P, Pérez Bañasco V, García Cortés MJ, Sánchez Perales MC, Serrano P y cols.: Repercusión económica de los catéteres venosos centrales como acceso vascular en hemodiálisis crónica. *Nefrología* 15: 6, 1995.
4. Feldman HI, Koblitz S, Wasserstein A.: Hemodialysis vascular access morbidity. *J Am Soc Nephrol* 7: 523-35, 1996.
5. United States Renal Data System. Treatment modalities for ESRD patients. *Am J Kidney Dis* 32 (Supl. 1): S50-S59, 1998.
6. Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM, Greenwood RN, Hecking E, Gillespi B y cols.: Vascular access use in Europe and the United States: results from the DOPPS. *Kidney Int* 61: 305-16, 2002.
7. Rodríguez JA, López Pedret J, Píera L y Grupo de Trabajo AV SEN: El acceso vascular en España: análisis de distribución, morbilidad y sistemas de monitorización. *Nefrología* 21: 45-51, 2001.
8. Schwab SJ: Vascular access for hemodialysis. *Kidney Int* 55: 2078-90, 1999.
9. Schmitz PG, McCloud LK, Reikes ST, Leonard CL, Gellens ME: Prophylaxis of hemodialysis graft thrombosis with fish oil: Double-blind, randomised, prospective trial. *J Am Soc Nephrol* 13: 184-90, 2002.
10. Miller PE, Carlton D, Deierhoi MH, Redden DT, Allon M: Natural history of arteriovenous grafts in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 36: 68-74, 2000.
11. National Institute of Health and National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda MD 2002. USRDS data report 2002. Atlas of end-stage renal disease in the United States 2002.
12. Roy-Chaudhury P, Kelly BS, Melhem M, Zhang J, Li J, Desai P y cols.: Novel therapies for hemodialysis vascular access dysfunction: factor or fiction! *Blood Purif* 23: 29-35, 2005.
13. King H, Aubert RE, Herman WH: Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 21: 1414-31, 1998.
14. Twardowski ZJ: What is the role of permanent central vein access in hemodialysis patients? *Semin Dial* 9: 39-5, 1996.
15. Suhocki PV, Conlon PJ, Knelson MH, Harland R, Schwab SJ: Silastic cuffed catheters for hemodialysis vascular access: thrombolytic and mechanical correction of malfunction. *Am J Kidney Dis* 28: 379-86, 1996.
16. Lund GB, Trerotola SO, Schell PF, Savader SJ, Mitchell SE, Venbrux AC, Osterman FA: Outcome of tunneled hemodialysis catheters placed by radiologists. *Radiology* 198: 467-72, 1996.
17. Beathard GA: The use and complications of catheters for hemodialysis vascular access. Catheter thrombosis. *Semin Dial* 2001; 14: 441-5.
18. Schwab SJ, Beathard G: The hemodialysis catheter conundrum: hate living with them, but can't live without them. *Kidney Int* 56: 1-17, 1999.
19. Schwab SJ: Hemodialysis vascular access: an ounce of prevention. *Kidney Int* 52: 1704-5, 1997.
20. Schwab SJ, Oliver MJ, Suhocki P, Mcann R: Hemodialysis arteriovenous access: detection of stenosis and response to treatment by vascular access blood flow. *Kidney Int* 59: 358-62, 2001.
21. Moist LM, Churchill DN, House AA, Millward SF, Elliot JE, Kribs SW y cols.: Regular monitoring of access flow compared with monitoring of venous pressure fails to improve graft survival. *J Am Soc Nephrol* 14: 2645-53, 2003.
22. Tessitore N, Mansueto G, Bedogna V, Lipari G, Poli A, Gammaro L y cols.: A prospective controlled trial on effect of percutaneous transluminal angioplasty on functioning arteriovenous fistulae survival. *J Am Soc Nephrol* 1623-7, 2003.
23. Reikhter M, Nicholls S, Ferguson M, Gordon D: Cell-proliferation in human arteriovenous fistulas used in hemodialysis. *Arterioscler Thromb* 13: 609-17, 1993.
24. Roy-Chaudhury P, Kelly BS, Miller MA, Reaves A, Armstrong J, Nanayakkara N, Heffelfinger SC: Venous neointimal hyperplasia in polytetrafluoroethylene dialysis grafts. *Kidney Int* 59: 2325-34, 2001.
25. Swedberg SH, Brown BG, Sigley R, Wight TN, Gordon D, Nicholls SC: Intimal fibromuscular hyperplasia at the venous anastomosis of PTFE grafts in hemodialysis patients. Clinical, immunocytochemical, light and electron microscopic assessment. *Circulation* 80: 1726-36, 1989.
26. Weiss MF, Scivittaro V, Anderson JM: Oxidative stress and increased expression of growth factors in lesions of failed hemodialysis access. *Am J Kidney Dis* 37: 970-80, 2001.

27. Rotmans JI, Pasterkamp G, Verhagen HJM, Pattynama PMT, Blankestijn PJ, Stroes ESG: Hemodialysis access graft failure: time to revisit an unmet clinical need? *J Nephrol* 18:9-20, 2005.
28. Bosman PJ, Boereboom FT, Eikelboom BC, Koomans HA, Blankestijn PJ: Graft flow as a predictor of thrombosis in hemodialysis grafts. *Kidney Int* 54: 1726-30, 1998.
29. Neyra NR, Ikizler TA, May RE, Himmelfarb J, Schulman G, Shyr Y, Hakim RM: Changes in access blood flow over time predicts vascular access thrombosis. *Kidney Int* 54: 1714-9, 1998.
30. Faries PL, Marín ML, Veith FJ, Ramírez JA, Suggs WD, Parsons RE y cols.: Immunolocalization and temporal distribution of cytokine expression during the development of vein graft intimal hyperplasia in an experimental model. *J Vasc Surg* 24: 463-71, 1996.
31. Mattana J, Effiong C, Kapasi A, Singhal PC: Leukocyte polytetrafluoroethylene interaction enhances proliferation of vascular smooth muscle cells via tumor necrosis factor- α secretion. *Kidney Int* 52: 1478-85, 1997.
32. Pertosa G, Grandaliano G, Gesualdo L, Schena FP: Clinical relevance of cytokine production in hemodialysis. *Kidney Int* 76 (Supl.): S104-S111, 2000.
33. Pakala R, Willerson JT, Benedict CR: Effect of serotonin, thromboxane A₂, and specific receptor antagonists on vascular smooth muscle cell proliferation. *Circulation* 96: 2280-6, 1997.
34. Ross R, Glomset J, Kariya B, Harker L: A platelet-dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA* 71: 1207-10, 1974.
35. Ferns GA, Raines EW, Sprugel KH, Motani AS, Reidy MA, Ross R: Inhibition of neointimal smooth muscle accumulation after angioplasty by an antibody to PDGF. *Science* 253: 1129-32, 1991.
36. Jawien A, Bowen-Pope DF, Lidner V, Schwartz SM, Clowes AW: Platelet-derived growth factor promotes smooth muscle migration and intimal thickening in a rat model of balloon angioplasty. *J Clin Invest* 89: 507-11, 1992.
37. Chuang YC, Chen JB, Yang LC, Kuo CY: Significance of platelet activation in vascular access survival of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 18: 947-54, 2003.
38. Majewski MW, Lidner V, Twardzik DR, Schwartz SM, Reidy MA: Production of transforming growth factor beta 1 during repair of arterial injury. *J Clin Invest* 88: 904-10, 1991.
39. Heine GH, Ulrich C, Sester U, Sester M, Kohler H, Girndt M: Transforming growth factor beta 1 genotype polymorphisms determine AV fistula patency in hemodialysis patients. *Kidney Int* 64: 1101-7, 2003.
40. Daemen MJ, Lombardi DM, Bosman FT, Schwartz SM: Angiotensin II induces smooth muscle cell proliferation in the normal and injured rat arterial wall. *Cir Res* 68: 450-6, 1991.
41. Eto H, Biro S, Miyata M, Kaieda H, Obata H, Kihara T y cols.: Angiotensin II type 1 receptor participates in extracellular matrix production in the late stage of remodelling after vascular injury. *Cardiovasc Res* 59: 200-11, 2003.
42. Satoh C, Fukuda N, Hu WY, Nakayama M, Kishioka H, Kamatsuse K: Role of endogenous angiotensin II in the increased expression of growth factors in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 37: 108-18, 2001.
43. Castellot JJ Jr, Addonizio ML, Rosenberg R, Karnovski MJ: Cultured endothelial cells produce a heparin like inhibitor of smooth muscle cell growth. *J Cell Biol* 90: 372-9, 1981.
44. Garg UC, Hassid A: Nitric-oxide generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 83:1774-7, 1989.
45. Ikeda M, Kohno M, Yasunari K, Yokokawa K, Horio T, Ueda M y cols.: Natriuretic peptide family as a novel antimigration factor of vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17: 71-6, 1997.
46. Sapienza P, di Marzo L, Cucina A, Corvino V, Mingoli A, Giustiniani Q y cols.: Release of PDGF-BB and bFGF by human endothelial cells seeded on expanded polytetrafluoroethylene vascular grafts. *J Surg Res* 75: 24-9, 1998.
47. Ehsan A, Mann MJ, Dell'Acqua G, Tamura K, Braun-Dullaeus R, Dzau VJ: Endothelial healing in vein grafts: proliferative burst unimpaired by genetic therapy of neointimal disease. *Circulation* 105: 1686-92, 2002.
48. Bassiouny HS, Song RH, Hong XF, Singh A, Kocharyan H, Glagov S: Flow regulation of 72-kD collagenase IV (MMP-2) after experimental arterial injury. *Circulation* 98: 157-63, 1998.
49. De Kleijn DP, Sluijter JP, Smit J, Velema E, Richard W, Schoneveld AH y cols.: Furin and membrane type-1 metalloproteinase mRNA levels and activation of metalloproteinase-2 are associated with arterial remodelling. *FEBS Lett* 501: 37-41, 2001.
50. George SJ, Zaltsman AB, Newby AC: Surgical preparative injury and neointima formation increase MMP-9 expression and MMP-2 activation in human saphenous vein. *Cardiovasc Res* 33: 447-59, 1997.
51. Roy-Chaudhury P, Miller M, Reaves A: Adventitial fibroblasts contribute to venous neointimal hyperplasia in PTFE dialysis grafts. *J Am Soc Nephrol* 12: 301A, 2001.
52. Cai W, Zhu L, Chen X, Uribarri J, Peppas M: Association of advanced glycoxidation end products and inflammation markers with thrombosis of arteriovenous grafts in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2006; 26: 181-5.
53. Wautier JL, Guillausseau OJ: Advanced glycation end products, their receptors and diabetic angiopathy. *Diabetes Metab* 27: 535-42, 2001.
54. Mallamaci F, Bonnano G, Seminara G, Rapisarda F, Fatuzzo P, Candela V y cols.: Hyperhomocysteinemia and arteriovenous fistula thrombosis in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 45: 702-7, 2005.
55. Chen TC, Wang IK, Lee CH, Chang HW, Chiou TT, Lee CT y cols.: Hyperhomocysteinemia and vascular access thrombosis among chronic hemodialysis patients in Taiwan: a retrospective study. *Int J Clin Pract* 60: 1596-9, 2006.
56. Crowther MA, Kelton JG: Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med* 138: 128-34, 2003.
57. May RE, Himmelfarb J, Yenicesu M, Knights S, Ikizler TA, Schulman G y cols.: Predictive measures of vascular access thrombosis: a prospective study. *Kidney Int* 1656-62, 1997.
58. Knoll GA, Wells PS, Young D, Perkins SL, Pilkey RM, Clinch JJ, Rodger MA: Thrombophilia and the risk for hemodialysis vascular access thrombosis. *J Am Soc Nephrol* 16: 1108-14, 2005.
59. Sands JJ: Vascular access monitoring improves outcomes. *Blood Purif* 23: 45-9, 2005.
60. Paulson WD: Access monitoring does not really improve outcomes. *Blood Purif* 23: 50-6, 2005.
61. Sukhatme VP: Vascular access stenosis: prospects for prevention and therapy. *Kidney Int* 49: 1161-74, 1996.
62. Diskin CJ, Stokes TJ, Pennell AT: Pharmacologic intervention to prevent hemodialysis vascular access thrombosis. *Nephron* 64: 1-16, 1993.
63. Crowther MA, Clase CM, Margetts PJ, Julian J, Lambert K, Sneath D y cols.: Low-intensity warfarin is ineffective for the prevention of PTFE graft failure in patients on hemodialysis: a randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 13: 2331-7, 2002.

64. Trimarchi H, Young P, Forrester M, Schropp J, Pereyra H, Freixas E: Clopidogrel diminishes hemodialysis access graft thrombosis. *J Vasc Access* 6: 29-33, 2005.
65. Trimarchi H, Young P, Forrester M, Schropp J, Pereyra H, Freixas E: Clopidogrel diminishes hemodialysis access graft thrombosis. *Nephron Clin Pract* 102: 128-32, 2006.
66. Kaufman JS, O'Connor TZ, Zhang JH, Cronin RE, Fiore LD, Ganz MB, Goldfarb DS, Peduzzi PN, 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* 14: 2313-21, 2003.
67. Rodríguez VM, Grove J, Yelich S, Pearson D, Stein M, Pevec WC: Effects of brachytherapy on intimal hyperplasia in arterio-venous fistulas in a porcine model. *J Vasc Interv Radiol* 13: 1239-46, 2002.
68. Sun S, Beitler JJ, Ohki T, Calderón TM, Schechner R, Yaparalvi R y cols.: Inhibitory effect of brachytherapy on intimal hyperplasia in arterio-venous fistula. *J Surg Res* 115: 200-8, 2003.
69. Trerotola SO, Carmody TJ, Timmerman RD, Bergan KA, Dreessen RG, Frost SV, Forney M: Brachytherapy for the prevention of stenosis in a canine hemodialysis graft model: Preliminary observations. *Radiology* 212: 748-54, 1999.
70. Roy-Chaudhury P, Duncan H, Barrett W, Elson H, Narayana A, Foley J y cols.: vascular brachytherapy for hemodialysis vascular access dysfunction: exploring an unmet clinical need. *J Invasive Cardiol* 15 (Supl. A): 25A-30A, 2003.
71. Henderson BW, Dougherty TJ: How does photodynamic therapy work? *Photochem Photobiol* 55: 145-57, 1992.
72. Barton J, Nielsen H, Richnovsky S, Farooq M, Freischlag J, Grove R: PhotoPoint photodynamic therapy inhibits intimal hyperplasia in arteriovenous access grafts. *Cardiovasc Radiat Med* 3: 147-51, 2002.
73. Dagtekin G, Schiffer R, Klein B, Jahnhen-Dechent W, Zwadlo-Klarwasser G: Modulation of angiogenic functions in human macrophages by biomaterials. *Biomaterials* 24: 3395-401, 2003.
74. Kidd KR, Williams SK: Laminin-5-enriched extracellular matrix accelerates angiogenesis and neovascularization in association with ePTFE. *J Biomed Mater Res* 2004; 69: 294-304.
75. Williams SK, Kleinert LB, Hagen KM, Clapper DL: Covalent modification of porous implants using extracellular matrix proteins to accelerate neovascularization. *J Biol Mater Res* 78: 59-65, 2006.
76. Kellar RS, Kleinert LB, Williams SK: Characterization of angiogenesis and inflammation surrounding ePTFE implanted on the epicardium. *J Biomed Mater Res* 61: 226-33, 2002.
77. Rotmans JI, Velema E, Verhagen HJ, Blankensteijn JD, De Kleijn DP, Stroes ES, Pasterkamp G: Matriz metalloproteinase inhibition reduces intimal hyperplasia in a porcine arterio-venous-graft-model. *J Vasc Surg* 39: 432-9, 2004.
78. Forough R, Koyama N, Hasenstab D, Lea H, Clowes M, Nikari ST, Clowes AW: Overexpression of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 inhibits vascular smooth muscle cell functions *in vitro* and *in vivo*. *Circ Res* 79: 812-20, 1996.
79. Porter KE, Thompson MM, Loftus IM, McDermott E, Jones L, Crowther M y cols.: Production and inhibition of the gelatinolytic matrix metalloproteinases in a human model of vein graft stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 17: 404-12, 1999.
80. Englesbe MJ, Hawkins SM, Hsieh PC, Daum G, Kenagy RD, Clowes AW: Concomitant blockade of platelet-derived growth factor receptors alpha and beta induces intimal atrophy in baboon PTFE grafts. *J Vasc Surg* 39: 440-6, 2004.
81. Fuster V, Charlton P, Boyd A: Clinical protocol. A phase IIb, randomised, multicenter, double-blind study of the efficacy and safety of Trinam (EG004) in stenosis prevention at the graft-vein anastomosis site in dialysis patients. *Hum Gene Ther* 12: 2025-7, 2001.
82. Liu Q, Lu Z, Yue Y, Lin L, Zhang W, Yan J: Experimental study of adenovirus vector mediated-hVEGF165 gene on prevention of restenosis after angioplasty. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 24: 132-7, 2004.
83. Hedman M, Hartikainen J, Syvanne M, Stjernvall J, Hedman A, Kivela A y cols.: phase II results of the Kuopio Angiogenesis Trial (KAT). *Circulation* 107: 2677-83, 2003.
84. Ohtani K, Egashira K, Hiasa K, Zhao Q, Kitamoto S, Ishibashi M y cols.: Blockade of vascular endothelial growth factor suppresses experimental restenosis after intraluminal injury by inhibiting recruitment of monocyte lineage cells. *Circulation* 110: 2444-52, 2004.
85. Rotmans JI, Verhagen HJ, Velema E, De Kleijn DP, Van den Heuvel M, Kastelein JJ y cols.: Local overexpression of C-type natriuretic peptide ameliorates vascular adaptation of porcine hemodialysis grafts. *Kidney Int* 65: 1897-905, 2004.
86. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, Van der Zee R, Li T y cols.: Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 275: 964-7, 1997.
87. Werner N, Priller J, Laufs U, Endres M, Bohm M, Dirnagl U, Nickenig G: Bone marrow-derived progenitor cells modulate vascular reendothelialization and neointimal formation: effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22: 1567-72, 2002.
88. Walter DH, Rittig K, Bahlmann FH, Kirchmair R, Silver M, Murayama T y cols.: Statin therapy accelerates reendothelialization: a novel effect involving mobilization and incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *Circulation* 105: 3017-24, 2002.
89. Bhattacharya V, McSweeney PA, Shi Q, Bruno B, Ishida A, Nash R y cols.: Enhanced endothelialization and microvessel formation in polyester grafts seeded with CD34(+) bone marrow cells. *Blood* 95: 581-5, 2000.
90. Shi Q, Bhattacharya V, Hong-De Wu M, Sauvage LR: Utilizing granulocyte colony-stimulating factor to enhance vascular graft endothelialization from circulating blood cells. *Ann Vasc Surg* 16: 314-20, 2002.
91. Griese DP, Ehsan A, Melo LG, Kong D, Zhang L, Mann MJ y cols.: Isolation and transplantation of autologous circulating endothelial cells into denuded vessels and prosthetic grafts: implications for cell-based vascular therapy. *Circulation* 108: 2710-5, 2003.
92. Szabo S, Rodgers C: Diet, ulcer disease and fish oil. *Lancet* 1 (8577): 119 [carta], 1988.
93. Cahill PD, Sarris GE, Cooper AD: Inhibition of vein graft intimal thickening by eicosapentaenoic acid: reduced thromboxane production without changes in lipoprotein levels or low density lipoprotein. *J Vasc Surg* 7: 108-18, 1988.
94. Cartwright IJ, Pockley AG, Galloway JH, Greaves M, Preston FE: The effects of dietary w-3 polyunsaturated fatty acids on erythrocyte membrane phospholipids, erythrocyte deformability and blood viscosity in healthy volunteers. *Atherosclerosis* 55: 267-81, 1985.
95. Fox P, Dicorletto P: Fish oils inhibit endothelial cell production of platelet-derived growth factor-like protein. *Science* 241: 453-5, 1988.
96. Lee TH, Hoover RL, Williams JD, Sperling RI, Ravalese J III, Spur BW y cols.: Effect of dietary enrichment with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on *in vitro* neutrophil and monocyte leukotriene generation and neutrophil function. *N Engl J Med* 312: 1217-24, 1985.

97. Sperling RI, Weinblatt M, Robin JL, Ravalese J 3rd, Hoover RL, House F y cols.: Effects of dietary supplementation with marine fish oil on leukocyte lipid mediator generation and function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 30: 988-97, 1987.
98. Endres S, Cahorbani R, Kelley V: The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med* 320: 265-71, 1989.
99. Kanayasu T, Morita I, Nakao-Hayashi J, Ito H, Murota S: Enhancement of migration of bovine endothelial cells by eicosapentaenoic acid pretreatment. *Atherosclerosis* 87: 57-64, 1991.
100. Shiina T, Terano T, Saito J, Tamura Y, Yoshida S: Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid suppress proliferation of vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 104: 95-103, 1993.
101. Hernández D, García S, González A, Rufino M, Salido E, Torres A: Eficacia de los ácidos grasos omega-3 en enfermedades renales: están justificados? *Nefrología* 25: 221-32, 2005.
102. Pérez-Bañasco V, Gil-Cunquero JM, Borrego-Utiel F, Gassó M, Segura-Torres P, Warleta F y cols.: Estudio preliminar sobre eficacia y tolerancia de un «coupage» de aceite de oliva en pacientes con enfermedad renal crónica. Evaluación del estado de nutrición. *Nefrología* 2007 (aceptado a publicación).
103. Villarrubia VG: Aceites de oliva. Información técnica sobre «coupage» «oHo» de aceite de oliva virgen extra. 2006 [Disponible en <http://www.bioaveda.com/index1.html>].
104. Villarrubia VG, González Álvarez P, Torres Morales J: Aceite de Oliva y Salud. Aceite de oliva y pesticidas. 2006. [Disponible en <http://www.bioaveda.com/index1.html>].
105. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Gigliano F, Giugliano G y cols.: Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 292: 1490-2, 2004.
106. Leite MS, Pacheco P, Gomes RN, Guedes AT, Castro-Faria-Neto HC, Bozza PT, Koatz VL: Mechanisms of increased survival after lipopolysacchride-induced endotoxic shock in mice consuming olive oil-enriched diet. *Shock* 23: 173-8, 2005.
107. Hegazi RA, Saad RS, Mady H, Matarese LE, O'Keefe S, Kandil HM: Dietary fatty acids modulate chronic colitis, colitis-associated colon neoplasia and Cox-2 expression in IL-10 knockout mice. *Nutrition* 22: 275-82, 2006.
108. Aguilera CM, Ramírez-Tortosa MC, Mesa MD, Gil A: Efectos protectores de los ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. *Nutr Hosp* 16: 78-91, 2001.
109. Woodman RJ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Barden A, Watts GF, Beilin LJ: Effects of purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on platelet, fibrinolytic and vascular function in hypertensive type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis* 166: 85-93, 2003.
110. Fiedler R, Mall M, Wand C, Osten B: Short-term administration of omega-3 fatty acids in hemodialysis patients with balanced lipid metabolism. *J Ren Nutr* 15: 253-6, 2005.
111. Boberg M, Pollare T, Siegbahn A, Vessby: Supplementation with n-3 fatty acids reduces triglycerides but increases PAI-1 in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 22: 645-50, 1992.
112. Myrup B, Rossing P, Jensen T, Parving HH, Holmer G, Gram J y cols.: Lack of effect of fish oil supplementation on coagulation and transcapillary escape rate of albumin in insulin-dependent diabetic patients with diabetic nephropathy. *Scand J Clin Lab Invest* 2001; 61: 349-56, 2001.
113. Kelly CM, Smith RD, Williams CM: Dietary monounsaturated fatty acids and haemostasis. *Proc Nutr Soc* 60: 161-70, 2001.
114. Brzosko S, De Curtis A, Murzilli S, De Gaetano G, Donati MB, Iacoviello L: Effect of extra virgin olive oil on experimental thrombosis and primary hemostasis in rats. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 12: 337-42, 2002.
115. Oosthuizen W, Vorster HH, Jerling JC, Barnard HC, Smuts CM, Silvis N y cols.: Both fish oil and olive oil lowered plasma fibrinogen in women with high baseline fibrinogen levels. *Thromb Haemost* 72: 557-62, 1994.
116. Larsen LF, Jespersen J, Marckmann P: Are olive oil diets antithrombotic? Diets enriched with olive, rapeseed, or sunflower oil affect postprandial factor VII differently. *Am J Clin Nutr* 70: 976-82, 1999.
117. Kalantar-Zadeh K: Recent advances in understanding the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome in chronic kidney disease patients: What is the next? *Semin Dial* 18: 365-9, 2005.