

INFLAMACIÓN CRÓNICA EN PACIENTES CON HEMODIALISIS



TRABAJO REALIZADO POR: NOELIA MARTÍN LUZARDO

DIRECTOR: IGNACIO GIMÉNEZ LÓPEZ

DEPARTAMENTO: FISIOLÓGÍA

CURSO 2014/2015

ÍNDICE

	Pag
1. RESUMEN	3
2. ABSTRACT	3
3. PALABRAS CLAVE	4
4. INTRODUCCIÓN	
4.1 ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	5
4.2 ¿QUÉ ES LA HEMODIÁLISIS?	5
5. PREVALENCIA	7
6. PRINCIPALES COMPLICACIONES	7
7. MECANISMO DE PRODUCCIÓN	
7.1 SISTEMA INMUNE	8
7.2 LOS MONOCITOS MACRÓFAGOS	10
7.3 MONOCITOS EN LA PATOGENESIS DE LA INFLAMACIÓN Y DESARROLLO DE ATEROESCLEROSIS	10
7.4 SUBTIPOS DE MONOCITOS	11
7.5 FUNCIONES INTRINSECAS DE CADA SUBTIPO DE MONOCITOS	12
7.6 LOS MONOCITOS Y LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	13
7.7 EFECTO DE LA UREMIA EN EL ENDOTELIO	14
7.8 EFECTOS DE LA UREMIA EN EL ESTRÉS OXIDATIVO	15
7.9 EFECTO DEL SULFATO DE INDOXILO EN LAS CÉLULAS MUSCULARES LISAS	15
8. PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES CARDIACAS	16
9. TRATAMIENTO	16
10. CONCLUSIONES	17
11. BIBLIOGRAFÍA	18

1. RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) es la pérdida lenta, progresiva e irreversible de la función renal, la cual se produce en un periodo superior a 3 meses. Cuando se produce el fracaso completo de las funciones renales se le denomina síndrome urémico el cual implica la necesidad de reemplazar la función renal mediante diálisis o trasplante para salvar la vida del paciente.

La diálisis puede producir complicaciones tanto agudas como crónicas. Como complicaciones agudas puede presentar hipotensión, náuseas y vómitos, calambres, cefaleas, reacciones alérgicas o de hipersensibilidad, fiebre, arritmias, hipoxemia y hemolisis. Como crónicas se encuentran la anemia, osteodistrofia articular, cardiovasculares, infecciones, alteraciones lipídicas y alteraciones digestivas. Las enfermedades cardiovasculares son la principal casusa de mortalidad siendo 7 u 8 veces mayores en los pacientes con hemodiálisis crónicas en comparación con la población general.

En los pacientes que presentan enfermedad renal crónica el sistema inmune (la respuesta inmune innata y la respuesta adaptativa) es deficiente. Los monocitos se pueden clasificar en subpoblaciones según los marcadores de superficie que expresen. Se clasifican en 3 subtipos: los monocitos clásicos intermedios, los monocitos intermedios y los monocitos no clásicos.

Los monocitos –macrófagos son los encargados de captar fosfolípidos oxidados y LDL oxidadas en la pared arterial, a través de receptores *scavenger*. Este proceso es fundamental para el desarrollo y progresión de la aterosclerosis.

Cuando se presenta inflamación ya sea aguda o crónica existe una expansión de los subtipos monocitarios CD16+ (no clásicos). Esta es la situación que ocurre en los pacientes con enfermedad renal crónica. La función de los monocitos se ve afectada debido a la uremia y a cambios en el estado inflamatorio. En la ERC los monocitos no clásicos se han relacionado con marcadores del daño endotelial.

Las cantidades de toxinas urémicas unidas a proteínas se pueden reducir de dos maneras: por un lado se puede llevar acabo la utilización de dos dializadores en serie los cuales serían más eficaces que un dializador convencional. Por otro lado se puede llevar a cabo una dieta baja en proteínas que es un método fácil y eficaz.

2.ABSTRACT

The chronic kidney disease is the slow, progressive and irreversible loss of the renal function that occurs in more than three months. If the failure is total, that is called uremic syndrome, requiring renal function replacement with dialysis or transplantation for the patient to survive.

Dialysis can trigger acute and chronic complications. Acute complications involve low blood pressure, sick feelings, vomiting, cramps, headaches, allergy reactions or hypersensitive, fever, abnormal heart rhythm, low oxygen levels and hemolysis. Chronic complications are anemia, bone dystrophies, cardiovascular, infections, lipid diseases and intestinal defects.

Cardiovascular diseases are the main cause of mortality, 7 or 8 times more often in patients with chronic dialysis than in the general population.

In patients with chronic kidney disease the immune system is deficient. Monocytes can be classified in 3 different subtypes according to the markers on their surface. These 3 subtypes are: intermediate classical monocytes, intermediate monocytes and the non-classical monocytes.

The macrophages-monocytes pick the oxidized phospholipids and the oxidized LDL up in the arterial surface, through the "scavenger" receptors. This procedure is necessary for the development and the progress of the atherosclerosis.

If an acute or chronic inflammation occurs, the CD16+ monocyte population expands; this situation occurs in patients with chronic kidney disease. Monocytes function is influenced by uremic blood levels and by changes accompanying inflammation. In chronic kidney disease the non-classical monocytes are associated with endothelial damage markers.

The amount of uremic toxins bound to proteins can be reduced in 2 ways: using two mass lineal dialyzers, which would be more efficient than a conventional dialyzer, or carrying out a low proteins diet, which could be easier and efficient too.

3.PALABRAS CLAVE

Hemodialysis patients, cardiovascular disease, chronic kidney disease, atherosclerotic, uremic toxins.

4. INTRODUCCION

4.1 ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

La enfermedad renal crónica es la pérdida lenta, progresiva e irreversible de la función renal, la cual se produce en un periodo superior a 3 meses. Debido a la pérdida progresiva de la función renal se pierde la capacidad de depurar moléculas y de eliminar el exceso de agua del organismo, además de otras funciones endocrinas y metabólicas. (1)

Cuando fracasan por completo las funciones renales se les denominan síndrome urémico el cual implica la necesidad de reemplazar la función renal mediante diálisis o trasplante para salvar la vida del paciente (2).

La enfermedad renal crónica se puede clasificar en 5 estadios según el filtrado glomerular que presenten (Tabla 1).

El síndrome urémico se encuentra en el estadio 5 en el cual es necesario iniciar tratamiento sustitutivo renal mediante diálisis o trasplante renal (3, 4).

TABLA 1: CLASIFICACIÓN RENAL

ESTADIO	DESCRIPCIÓN	FG
1	Daño renal con TFG normal	≥ 90
2	Daño renal con TFG ligeramente disminuida	60-89
3	TFG moderadamente disminuida	30-59
4	TFG gravemente disminuida	15-29
5	Fallo renal	<15 o diálisis

4.2 DIÁLISIS

La diálisis permite mantener un aclaramiento plasmático por encima de 10 ml/min, llevando a cabo la eliminación de productos nitrogenados y el exceso de agua y sodio pero no restablece por completo las funciones que desempeña el riñón.

Hay dos tipos de diálisis:

1. Hemodiálisis: consiste en poner en contacto dos compartimentos líquidos los cuales son la sangre y el líquido de hemodiálisis a través de una membrana semipermeable que recibe el nombre de filtro o dializador. La sangre se extrae puncionando una vena arterializada a través de una fístula arteriovenosa o mediante un catéter. La membrana semipermeable permite el intercambio por difusión simple de agua y solutos de pequeño y mediano peso molecular, pero no las proteínas o las células sanguíneas (debido a su peso molecular no pueden filtrarse). En la actualidad existen técnicas de hemodiálisis que asocian transporte convectivo y permiten depurar toxinas

urémicas de mayor peso molecular, aumentando la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.

Las primeras sesiones de hemodiálisis hay que realizarla con menor intensidad para evitar cambios bruscos en la urea plasmática (5).

Las hemodiálisis se hacen en régimen ambulatorio y de forma intermitente, realizándose 3 sesiones a la semana de 4 horas cada una de ellas. (FIGURA 1)

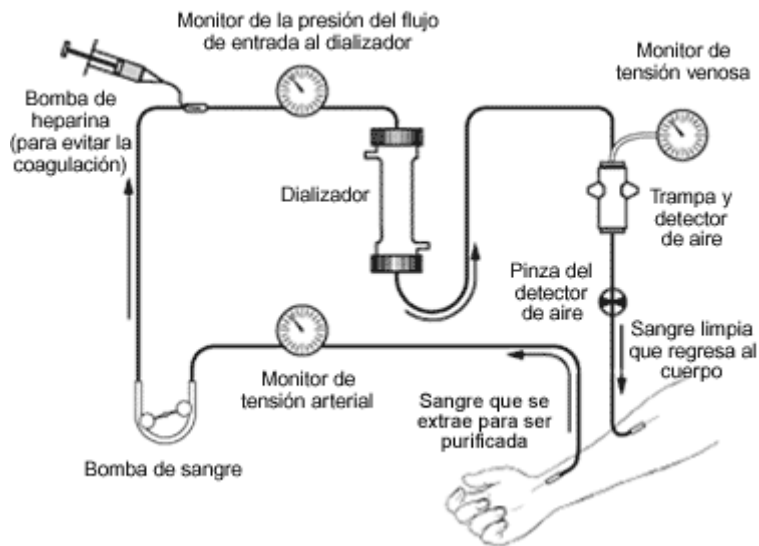


FIGURA 1: proceso de hemodiálisis. Figura extraída National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

2. Diálisis peritoneal: consiste en otra modalidad de tratamiento la cual nos permite el intercambio de solutos por difusión entre la sangre y el líquido de diálisis pero utilizando como membrana semipermeable una barrera natural, el peritoneo. En este tipo, el líquido de diálisis se infunde a través de un catéter peritoneal llamado Tenckhoff en el abdomen del paciente. Cuando ha pasado un tiempo este líquido se satura de toxinas urémicas, agua y sodio entonces hay que extraer e infundir un nuevo líquido de diálisis. Consiste en una técnica con mayor autonomía para el paciente y asociado a un menor coste sanitario pero no todos los pacientes son candidatos a este tipo de diálisis. Se encuentra contraindicada en pacientes con cirugía abdominal previas, EPOC grave, limitaciones psicofísicas graves o pacientes con entorno personal, social o familiar desfavorable, por riesgo de aumento de complicaciones infecciosas (5).

5.PREVALENCIA

En Aragón unas 1200 personas presentan insuficiencia renal, de las cuales a 585 se les ha realizado un trasplante de riñón y 615 reciben tratamiento sustitutivo de diálisis. En Zaragoza se realiza el 63,5% de las diálisis. Un 98% de los pacientes se someten a hemodiálisis hospitalaria y sólo el 2% utilizan la diálisis peritoneal hospitalaria (6).

España está considerada como el país que presenta menor lista de espera para la realización de trasplante renal, hay aproximadamente unos 4500 pacientes. El año pasado se realizaron unos 2700 trasplantes de riñón y en lo que llevamos de año, este tipo de intervención ha aumentado un 12% debido sobre todo al aumento de número de donantes en asistolia que se han multiplicado por cinco.

Según la ONT cada trasplante renal supone una supervivencia de 19,3 años y una ganancia media de 15,3 años de vida (7, 8).

6.PRINCIPALES COMPLICACIONES

En la hemodiálisis se pueden presentar complicaciones agudas como son: hipotensión, náuseas y vómitos, calambres, cefaleas, reacciones alérgicas o de hipersensibilidad, fiebre, arritmias, hipoxemia y hemólisis. También se encuentran complicaciones crónicas las cuales son: anemia, osteodistrofia articular, cardiovasculares, infecciones, alteraciones lipídicas y alteraciones digestivas (9). En esta revisión se tratarán las complicaciones cardiacas ya que son aquellas que ocasionan la muerte en estos pacientes.

La diálisis peritoneal como complicaciones crónicas puede presentar: anemia, complicaciones cardiovasculares y osteodistrofia renal. Como complicaciones agudas puede presentar peritonitis (10).

Las enfermedades cardiovasculares son la principal casusa de mortalidad siendo 7 u 8 veces mayores en los pacientes con hemodiálisis crónicas en comparación con la población general.

Hay que tener en cuenta las toxinas urémicas unidas a proteínas como es el sulfato de indoxil ya que tienen una mala eliminación mediante las técnicas de diálisis debido a su tamaño. Están considerados como factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Dentro de los problemas cardiacos que pueden padecer estos pacientes la aterosclerosis es la más frecuente de todas ellas. Las placas de aterosclerosis están presentes hasta en el 30% de los pacientes con enfermedad renal crónica (11).

7. MECANISMO DE PRODUCCIÓN

La incidencia y severidad de la enfermedad de las arterias coronarias aumenta con la disminución de filtrado glomerular estimado (FGe) y está presente en más de la mitad de todos los pacientes con enfermedad renal terminal. Las lesiones ateroscleróticas se caracterizan también por la calcificación vascular(12).

7.1 SISTEMA INMUNE

El sistema inmune está formado por células y factores humorales que dan una defensa contra organismos patógenos, está involucrado también en la eliminación de células neoplásicas, en la respuesta a daño tisular y en el proceso evolutivo e inflamatorio de la arteriosclerosis.

El sistema inmune se divide en dos respuestas que son la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa.

1.La inmunidad innata: sus componentes se encuentran siempre presentes y dispuestos para actuar inmediatamente sin requerir un tiempo de latencia. La inmunidad innata no es específica de antígeno y carece de memoria. No es específica de antígenos pero es capaz de diferenciar patrones de estructuras microbianas conservadas o pertenecientes a grandes grupos de microorganismos que son los llamados PAMP, activando así diferentes mecanismos de activación intracelular que van a condicionar u orientar la respuesta adaptativa. Otra capacidad que tienen es la de reconocer señales endógenas de daño celular, son los llamados en su conjunto DAMP.

Los PAMP y los DAMP son reconocidos por receptores de las células de la inmunidad innata que reciben el nombre de PRR (pattern recognition receptor) (13).

La inmunidad innata está formada por:

- las barreras epiteliales.
- inmunidad innata células: fagocitos y células agresoras naturales.
- inmunidad innata humoral: lisozimas, complemento e interferones.

2.Inmunidad adaptativa: sus componentes presentan una alta especificidad por el antígeno y posee memoria. Tras la entrada del germen en el organismo se desarrolla una respuesta inmunitaria primaria la cual se puede estructurar en tres etapas:

- Reconocimiento del antígeno.
- Periodo de latencia el cual dura varios días.
- Respuesta efectora que consiste en:
 1. Secreción de anticuerpos específicos.
 2. Desarrollo de actividad citolítica específica.
 3. Liberación de factores que activan las células fagocíticas.
 4. Adquisición de memoria inmunitaria.

En los pacientes que presentan enfermedad renal crónica tanto la respuesta inmune innata como la adaptativa son deficientes (14). Esto es debido a que se produce un descenso en el número de cada uno de los tipos celulares que intervienen en la inmunidad, y además una sobreactivación inmunitaria con hipercitoquinemia y respuesta de fase aguda. Esto produce que los pacientes presenten un estado de inmunosupresión y una situación de inflamación latente. (15, 16)

Como consecuencia del déficit inmunitario de estos pacientes tienen una mayor susceptibilidad a sufrir infecciones y tienen una mayor posibilidad de desarrollar neoplasias malignas. Como consecuencia de todo el proceso inflamatorio presentan una mayor posibilidad de padecer arterioesclerosis que en la población sana (17, 18). (FIGURA 2)

Debido a estas alteraciones del sistema inmune estos pacientes presentan una elevada morbilidad y mortalidad, siendo las enfermedades cardiovasculares las principales causas de muerte (19, 20) siendo las infecciones su segunda causa (21).

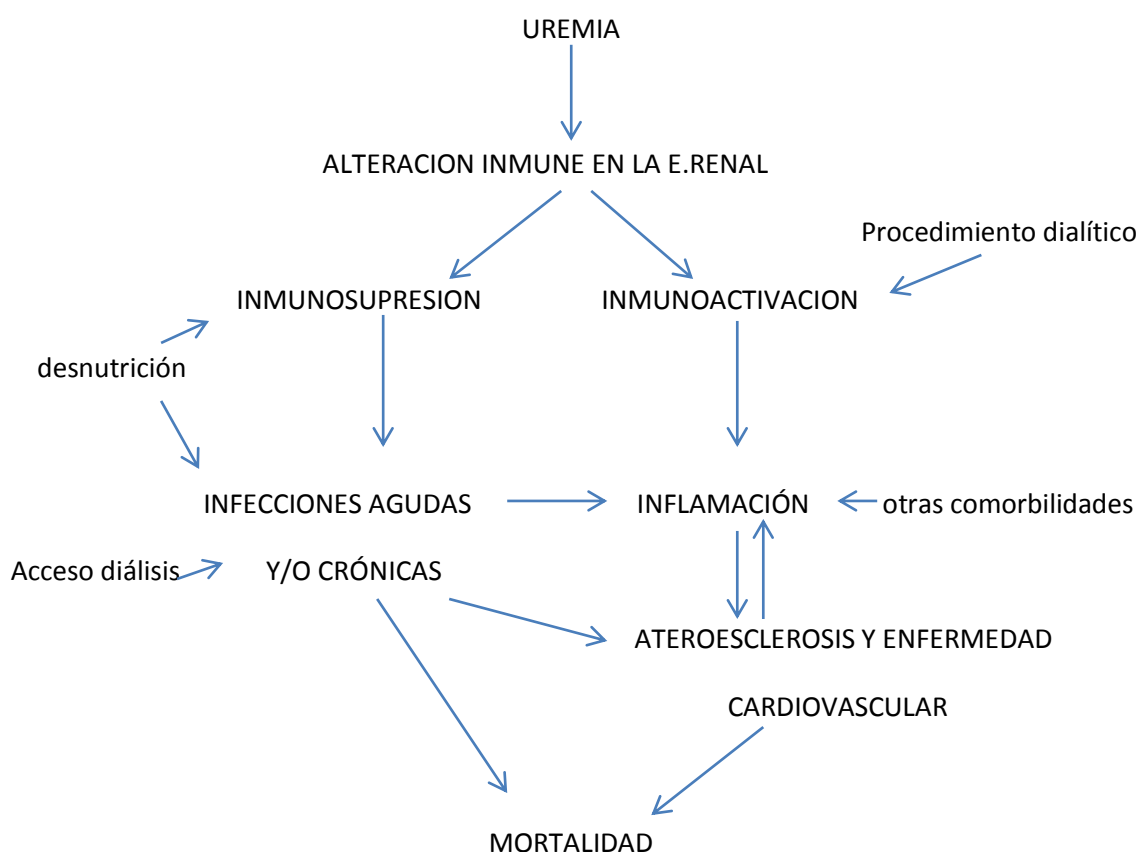


FIGURA 2: efecto de la uremia en los pacientes con insuficiencia renal crónica

7.2 LOS MONOCITOS-MACRÓFAGOS

Los monocitos son células que derivan de los precursores mieloides de la médula ósea, se encuentran circulando en sangre periférica durante 1-3 días y posteriormente se dirigen a migrar a los tejidos donde permanecerán durante unos meses en forma de macrófagos o de células dendríticas.

En sangre son células mononucleares que representan el 5-10 % de los leucocitos. Estas células realizan varias funciones como son participar en la respuesta inmune y en la reparación de tejidos, además de en la patogénesis de la inflamación y la aterosclerosis (22).

Los monocitos-macrófagos son las células encargadas de fagocitar a los microbios, células lesionadas y resto de tejido dañado. Esta función la puede hacer de forma directa o bien mediada por anticuerpos o componentes del complemento.

Los monocitos-macrófagos forman parte de la respuesta inmune innata, pero estos a la vez son las células capaces de presentar antígeno a los linfocitos, poniendo en marcha la activación linfocitaria y la respuesta inmune adquirida (23).

7.3 MONOCITOS EN LA PATOGENESIS DE LA INFLAMACIÓN Y DESARROLLO DE ATEROSCLEROSIS

Los monocitos –macrófagos son los encargados de captar fosfolípidos oxidados y LDL oxidadas en la pared arterial, a través de receptores *scavenger*. Este proceso es fundamental para el desarrollo y progresión de la aterosclerosis (23, 24).

Los monocitos- macrófagos una vez que han sido activados son capaces de producir citoquinas y especies reactivas de oxígeno, además de liberar factores de crecimiento, metaloproteinasas y factor tisular. De esta forma hay un mayor grado de inflamación local y sistémica, además de estrés oxidativo que en la pared arterial supondrá la ruptura de la placa de ateroma (23). (FIGURA 3)

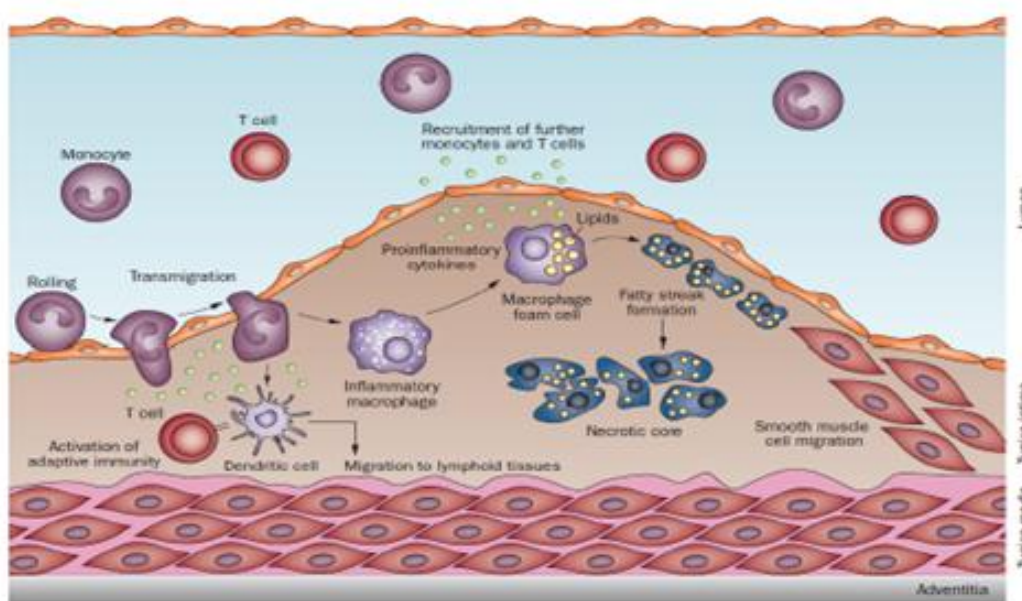


FIGURA 3: Papel de los monocitos en la formación de la placa de ateroma. Figura extraída de Heine GH et al. Monocyte subpopulations and cardiovascular risk in chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol 2012;8:362-369

7.4 SUBTIPOS DE MONOCITOS

Según los marcadores de superficie que expresen, los monocitos se pueden clasificar en 3 subtipos de acuerdo a la *Nomenclature Committee of the International Union of Immunological Societies* (25): los monocitos clásicos intermedios que tienen un alto nivel de expresión de CD14, pero no CD16 (CD14⁺⁺ CD16⁻), los monocitos intermedios que tienen alto nivel de expresión de CD14 con una baja expresión de CD16 (CD14⁺⁺ CD16⁺) y los monocitos no clásicos que expresan un bajo nivel de CD14 junto con elevada expresión de CD16 (CD14⁺ CD16⁺⁺). (FIGURA 4)

Los monocitos intermedios y los no clásicos se les denomina conjuntamente como monocitos 16⁺.

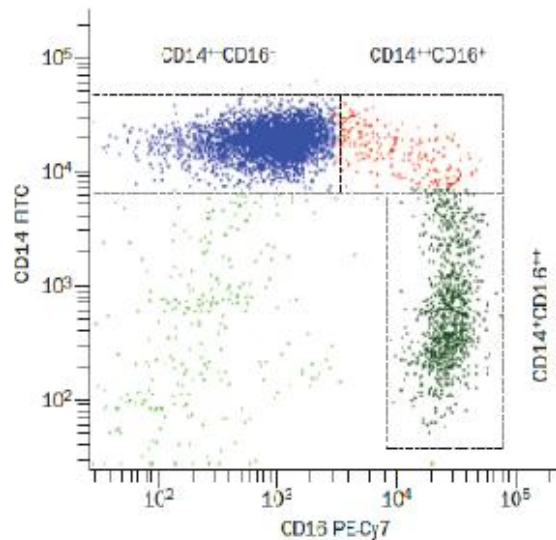


FIGURA 4: citometría de flujo. Subpoblaciones de monocitos. Figura extraída de Heine GH et al. Monocyte subpopulations and cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8:362-369

7.5 FUNCIONES INTRINSECAS DE CADA SUBTIPO DE MONOCITOS

Los monocitos clásicos son derivados de los precursores mieloides de la médula ósea y son liberados a la sangre periférica (26, 27).

Los monocitos clásicos tienen una gran actividad antimicrobiana ya que son capaces de fagocitar. Los monocitos clásicos pueden permanecer en la sangre y diferenciarse en monocitos intermedios, o bien invadir los tejidos dañados donde se convierten en macrófagos.

Cuando se diferencian en monocitos intermedios, presentan una alta expresión de receptores y marcadores de superficie, como HLA-DR y CD74, que los transforma en células presentadoras de antígenos. También pueden producir altos niveles de especies reactivas de oxígeno y mediadores inflamatorios (TNF α , IL-1 β), además de poder expresar marcadores proangiogénicos.

En un ambiente microinflamatorio, los monocitos intermedios van a expresar variedad de receptores de quimioquinas que han sido relacionados con la aterosclerosis, como son CCR2, CCR5 y CX3CR1. Pueden tomar dos caminos. Transformarse en macrófagos en los tejidos o diferenciarse en monocitos no clásicos en el torrente circulatorio, convirtiéndose en células con una alta capacidad para absorber las LDL oxidadas y con propiedades para arrastrarse por el endotelio (28). (FIGURA 5)

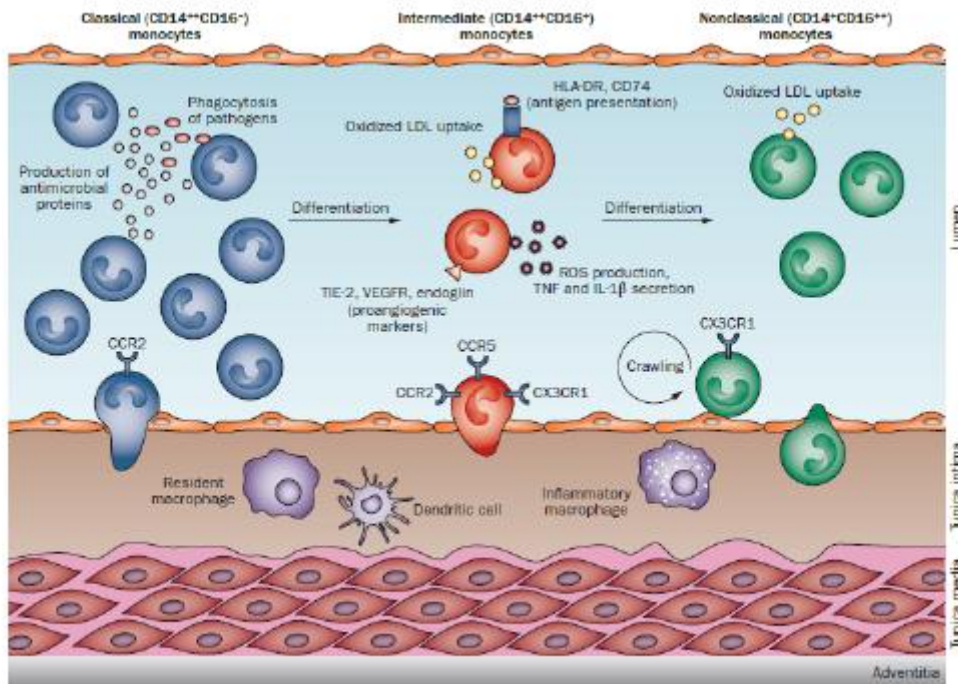


FIGURA 5: funciones de los monocitos según el estadio madurativo y la respuesta inflamatoria. Figura extraída de Heine GH et al. Monocyte subpopulations and cardiovascular risk in chronic kidney disease. Net Rev Nephrol 2012; 8:362-369

En las personas sanas, la mayoría de los monocitos circulantes son monocitos clásicos que corresponde a más del 90%, mientras que los monocitos no clásicos se encuentran en pequeña proporción (29).

En cambio, cuando se presenta inflamación ya sea aguda (30) o crónica (31- 38) existe una expansión de los subtipos monocitarios CD16+. Esta es la situación que ocurre en los pacientes con enfermedad renal crónica.

7.6. LOS MONOCITOS Y LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La función de los monocitos se ve afectada debido a la uremia y a cambios en el estado inflamatorio (14-16).

Los pacientes que presentan enfermedad renal crónica avanzada van a tener unos niveles disminuidos de los monocitos periféricos clásicos (CD14⁺⁺, CD16⁻) en cambio los monocitos de menor expresión de CD14 y co- expresión CD16 se van a expandir (19-21).

En la hemodiálisis, al pasar la sangre por un circuito extracorpóreo y por la membrana artificial hace que se produzca una activación leucocitaria con descenso del número de neutrófilos y

monocitos. En los primeros 15 minutos es cuando se produce una rápida caída de los neutrófilos y monocitos. Posteriormente se recuperan a los 60 minutos de iniciarse la sesión, menos los monocitos CD16+ que permanecen descendidos durante toda la sesión y llegan a alcanzar sus niveles basales a las 6 horas de finalizar la sesión (39-41).

Esto tiene gran importancia a nivel clínico ya que el descenso transitorio de los CD16+ tiene una gran relación con la mortalidad cardiovascular de los pacientes en hemodiálisis (42), mientras que los monocitos intermedios CD14++ CD16+ son independientes para la aparición de eventos o mortalidad cardiovascular (42, 43).

En la ERC los monocitos no clásicos se han relacionado con marcadores del daño endotelial (44-46). Además se ha demostrado que los monocitos CD14+CD16++ presentan una elevada expresión de moléculas de adhesión como CX3CR1, CCR5 y CCR7 que son quimiocinas que favorecen la interacción del monocito con la célula endotelial, produciendo así respuesta inflamatoria local, estrés oxidativo y apoptosis de las células endoteliales siendo así parte fundamental del desarrollo de la aterosclerosis de los enfermos con enfermedad renal crónica (46,47).

7.7. EFECTO DE LA UREMIA EN EL ENDOTELIO

La disfunción endotelial juega un papel importante en el desarrollo de la enfermedad vascular aterosclerótica (48). Además de las causas clásicas de la disfunción endotelial, como la hipertensión, la diabetes y la dislipidemia, los problemas renales crónicos tienen un papel importante. Los pacientes con ERC tienen alteraciones en las propiedades endoteliales produciéndose aumentos en el factor inhibidor-1 y von Willebrand activador del plasminógeno. Por otro lado el activador del plasminógeno tisular disminuye, lo que sugiere un estado procoagulante en la superficie endotelial (49).

La regulación del tono vascular también se deteriora con una disminución dependiente del endotelio vasodilatador (50) asociado a la inhibición de la NOS endotelial por solutos urémicos tales como dimetilarginina asimétrica, 17 AGE y homocisteína. Los problemas renales también inducen estrés oxidante y la inflamación en las células endoteliales (51).

En la disfunción endotelial también se ha observado la circulación de micropartículas endoteliales. Estas son vesículas intactas derivadas de las membranas celulares que surgen a partir de dos procesos, la activación de la membrana celular y la apoptosis. Las micropartículas se pueden originar a partir de células endoteliales y también de otras células, tales como plaquetas, monocitos, granulocitos y eritrocitos (52).

Un defecto en la generación de micropartículas es responsable del síndrome de Scott que es un trastorno de sangrado, mientras que el aumento en la formación de micropartículas se ha observado en las enfermedades cardiovasculares y diabetes en los pacientes no dializados y en los hemodializados con ERC. La generación de micropartículas endoteliales está provocada por la presencia de sulfato de indoxilo (53, 54).

En la ERC, los mecanismos de reparación endotelial están alterados, lo que representa una posible amenaza a la integridad vascular. Algunas toxinas urémicas tales como sulfato de indoxilo reducir la proliferación endotelial (55).

7.8. EFECTO DE LA UREMIA EN EL ESTRÉS OXIDATIVO

El estrés oxidativo resulta del desequilibrio entre la producción y la degradación de ROS. En situaciones urémicas, los inductores ROS como NAD (P) H oxidasa, la xantina oxidasa y la mieloperoxidasa, se activan, mientras que los niveles de barredores de ROS como la superóxido dismutasa y la glutatión, son los que se encargan de la regulación, llevando a cabo el estrés oxidativo.

El estrés oxidativo está considerado como un factor de riesgo para problemas cardiovasculares, la obesidad, la diabetes, la hipertensión y la dislipidemia. Varios marcadores de estrés oxidativo se han visto relacionados inversamente con la tasa de filtración glomerular.

Se ha podido observar que el Indoxil sulfato lleva a cabo la producción de ROS en diversas células, como son las células vasculares endoteliales, células musculares lisas vasculares, células tubulares renales, monocitos y macrófagos.

Se propone que la excreción urinaria de indoxil sulfato está asociada con marcadores de estrés oxidativo, tales como 8-hydroxydeoxyguanosine y acroleína, en la orina y en los tejidos cardiacos.

Con todo esto se llega a la conclusión que el indoxil sulfato en la excreción urinaria podría considerarse como un marcador de estrés oxidativo y este es un factor de riesgo para el desarrollo de problemas cardiacos en los pacientes con insuficiencia renal crónica (11).

7.9. EFECTO DEL SULFATO DE INDOXILO EN LAS CÉLULAS MUSCULARES LISAS.

La proliferación de las células musculares lisas vasculares provoca hipertrofia de la íntima, lo que contribuye al desarrollo de la aterosclerosis. Varios informes han demostrado que el sulfato de indoxilo estimula la proliferación de células musculares lisas vasculares a través de ROS, ERK-, y / o p38 MAPK dependiente de vías .Se ha propuesto que la mejora del factor (PDGF) expresión crecimiento derivado de plaquetas podrían estar involucrados en la proliferación celular inducida por sulfato-indoxilo.

La calcificación vascular es un fuerte predictor de mortalidad cardiovascular en individuos con insuficiencia renal crónica.

En condiciones urémicas, marcadores del metabolismo óseo, tales como calcio/fosfato, la hormona paratiroidea, y los niveles de vitamina D, en desequilibrio producen la inducción de hidroxiapatita (cristales de fosfato de calcio) que se acumula a nivel vascular. Además, la diferenciación de las células musculares lisas vasculares en osteoblastos facilita activamente la calcificación vascular relacionada con la ERC.

Con esto se ha llegado a demostrar claramente que la administración de sulfato de indoxil promovió la calcificación aórtica y engrosamiento de la pared en ratas hipertensas.

Estas toxinas urémicas unidas a proteínas han inducido fibrosis mediante epitelio-mesenquimal (11).

8. PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES CARDIACAS

El análisis de los subtipos monocitarios y la identificación de los monocitos CD16+, es un buen indicador para reconocer la biocompatibilidad de las membranas de hemodiálisis siendo las celulósicas las que tienen una menor reacción inflamatoria (56).

Se ha demostrado que con las técnicas de hemodiálisis convectivas como es la hemodiafiltración On Line se ha conseguido producir una menor inflamación (42). Además reduce el daño endotelial relacionado a estos monocitos (CD14+CD16++). Si se les modifica a los pacientes a una técnica de hemodiálisis de alto flujo estos beneficios desaparecen (57-60).

9. TRATAMIENTO

Las cantidades de toxinas urémicas unidas a proteínas pueden reducirse de dos maneras:

Para poder eliminar las proteínas unidas a las toxinas urémicas se puede utilizar dos dializadores en serie los cuales serían más eficaces para la eliminación del sulfato de indoxilo y p- sulfato de cresilo en comparación con un dializador convencional. Sin embargo, estos métodos no son suficientes en términos de eficacia de eliminación y son demasiado caros.

El segundo enfoque se basa en la reducción de sulfato de indoxilo y p metabolitos sulfato-cresyl. Las concentraciones séricas de toxinas ligadas a proteínas pueden ser disminuidas por la reducción de fuentes de aminoácidos, mediante el uso de una dieta baja en proteínas, la prevención de la generación de toxinas o sus precursores mediante el uso de pre- o probióticos; y evitar la absorción de toxinas mediante el uso de absorbentes orales. Una dieta baja en proteínas es fácil de implementar y un método eficaz (11).

Existen dos principales opciones terapéuticas para mejorar aún más el tratamiento de la uremia: La primera es para mejorar la eliminación de toxinas urémicas y la segunda es el desarrollo de enfoques farmacológicos para interferir con sus efectos tóxicos.

Es importante destacar que las estrategias no específicas para aumentar la eliminación de toxinas urémicas también puede eliminar solutos esenciales que son beneficiosos o medicamentos, y tendrán que ser evaluados y compensados en el futuro estos efectos no deseados (61, 62).

En parte como resultado del uso de terapias de apoyo del hígado, varias técnicas sofisticadas recientemente se han desarrollado para mejorar la eliminación de las moléculas unidas a proteínas y / o compuestos de mayor tamaño a través de estrategias de convección, la adsorción de la sangre entera, o combinaciones de adsorción y de convección / difusión.

La manipulación de la convección se basa en la filtración mediante poros grandes, que se escapan a propósito grandes solutos e incluso la albúmina. La pérdida de albúmina puede variar hasta 50 g por tratamiento, que luego debe ser reemplazado, junto con otros componentes del plasma, tal como se propone para la terapia de intercambio de plasma selectiva (63).

La adsorción directa de la sangre mediante hemoperfusión con columnas de perlas aún no ha alcanzado probablemente su potencial.

Una posibilidad interesante es la eliminación selectiva de moléculas seleccionadas responsables de complicaciones urémicas, y la tecnología necesaria para ello está disponible en la actualidad, como se muestra para β 2 microglobulina (64); sin embargo, es necesaria una clasificación de los solutos urémicos según su importancia para permitir una elección clínicamente y económicamente justificada de moléculas diana.

La adsorción cuando se combina con terapias convectivas, tales como filtración de poro grande con la posterior adsorción de filtrado y su reinfusión, ha mostrado cierta utilidad (65, 66).

Además de mejorar la eliminación, una segunda opción para neutralizar los efectos tóxicos de los solutos de retención urémica es la administración del fármaco. Un número de estas medidas ya están en la práctica. Este enfoque tiene la ventaja de tener un impacto no sólo en aproximadamente el 0,1% de la población mundial con la etapa 5 de ERC sino también en el aproximadamente 10% de la población con las etapas 3 y 4 de ERC, que también se ven afectados por las principales consecuencias de uremia.

Otra opción podría ser la modificación de la flora intestinal para afectar la generación de toxinas urémicas o sus precursores (67).

10. CONCLUSIÓN

La enfermedad renal crónica es la pérdida lenta, progresiva e irreversible de la función renal, la cual se produce en un periodo superior a 3 meses.

En los pacientes que presentan enfermedad renal crónica el sistema inmune es deficiente. Esto es debido a que se produce un descenso en el número de cada uno de los tipos celulares que intervienen en la inmunidad, y además una sobreactivación inmunitaria con hipercitoquinemia y respuesta de fase aguda. Esto produce que los pacientes presenten un estado de

inmunosupresión y una situación de inflamación latente. La hemodialis puede producir muchas complicaciones de las cuales los problemas cardiacos son los más importantes ya que pueden producirles la muerte a estos pacientes. Hay que tener en cuenta que el principal problema cardiaco es la aterosclerosis.

Los monocitos macrófagos son encargados de captar fosfolípidos oxidados y LDL oxidadas en la pared de la arteria. Este proceso es importante para el desarrollo y evolución de la aterosclerosis.

En los pacientes que presentan ERC los mecanismos encargados de la reparación endotelial están alterados lo que produce alteración vascular. El suslfato de indoxilo produce una reducción en la proliferación endotelial. A demás el sulfato de indoxilo en la excreción urinaria podría estar considerado como un marcador de estrés oxidativo y este es un factor de riesgo de los problemas cardiacos en los pacientes que presenten ERC.

Por otro lado hay que tener en cuenta que la proliferación de las células musculares lisas provoca hipertrofia de la íntima lo que ayuda a la producción de la aterosclerosis.

Con respecto al tratamiento para la eliminación de la uremia hay dos posibles opciones terapéuticas a tener en cuenta. Por un lado mejorar la eliminación de toxinas urémicas y por el otro el desarrollo de enfoques farmacológicos para interferir con los efectos del tóxico.

Desde mi punto de vista este es un tema en el cual se debería de investigar y encontrar un tratamiento adecuado para las complicaciones cardiacas ya que es la principal causa de muerte en los pacientes tratados con hemodiálisis.

11.BIBLIOGRAFÍA

1. Hernando Avendaño L, et al. Nefrología clínica 4ª edición. 2014 Pag 859
2. Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. N. Engl. J. Med. 2007, 357,1316-1325
3. k/DQJ clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis 39 (suppl 1): S1-266,2002.
- 4 Cabrera et al. Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. Nefrologia.2004, 24(6) 27-34
5. Aragoncillo I, Yuste C, Bucalo Mª.L, Rincón A, Tejador A, Vega A. Manual de CTO de Medicina y Cirugía 9ª edición Nefrología. M-14652-2014.

6. Revista. Más de 600 personas reciben diálisis en Aragón, el 98 por ciento en un hospital. 4 marzo 2009. Recuperado de "mujerhoy.com". <http://www.mujerhoy.com/reportajes/personas,reciben,dialisis,aragon,76957,3,2009.html>
7. Ministerio de Sanidad, servicios sociales e igualdad. Gobierno de España. Trasplantes. www.ont.es/informacion/paginas/trasplante.aspx
8. Periodico. El mundo. España el país con menor lista de espera en trasplante renal. www.elmundo.es/salud/2015/03/12/55019c34e2704e5c068b4574.html
9. Valderrábano.F. Sociedad Española de nefrología.Hemodiálisis II.
10. Selgas. R. Sociedad Española de nefrología. Dialisis peritoneal II.
11. Kahn MR, Robbins MJ, Kim MC, Fuster V. Management of cardiovascular disease in patients with kidney disease. Nat Rev Cardiol. 2013 May;10(5):261-73.
12. Jablonski KL, Chonchol M. Recent advances in the management of hemodialysis patients: a focus on cardiovascular disease. F1000Prime Rep. 2014 Aug 1;6:72.
13. Calleja S. Manual CTO de Medicina y Cirugía 9ª edición Inmunología. M-14652-2014.
14. Varizi DV, Pahl MV, Crum A, Norris K. Effect of uremia on structure and function of immune system. J Ren Nutr 2012; 22(1):149-156
15. Hauser AB, Stingham A, Kato S, Burchales S, Aita C, Yuxawa Y, Peicoits- Philo R. Characteristics and causes of immune dysfunction related to uremia and dialysis. Perit Dial Int 2008; 28 (S3): S183-7
16. Laudanski K, Zbigniew N. Aberrant function and differentiation of monocytes in end stage renal disease. Arch. Immunol. Ther. Exp 2012, 60:453-59
17. Carrero JJ, Stenvinkel P. persistent inflammation as a catalyst for other risk factors in chronic kidney disease: a hypothesis proposal. Clin J AmSoc Nephrol 2009;4((suppl) 1): S49-55
18. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004; 351:1296-305.
19. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, McAlister F, Garg AX. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. J. Am. Soc: Nephrol. 2006, 17, 2034-2047
20. Vanholder, R.; Massy, Z.; Argiles, A.; Spasovski, G.; Verbeke, F.; Lameire, N. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. Nephrol. Dial. Transplant. 2005, 20, 1048-1056.
21. United States Renal Data System: USRDS. Annual Data Report. National Institutes of Health. Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; Bethesda. MD: 1998
22. Van Furth R, Cohn ZA. The origin and kinetics of mononuclear phagocytes. J Exp Med. 1968(3); 128:415-35

23. Cline MJ, Lehrer RI, Territo MC, Golde DW. Monocytes and macrophages: functions and diseases. *Ann. Intern. Med.* 1978;88:78-88.
24. Hildendorf I et al. monocyte fate in atherosclerosis. *Thromb Vasc Biol* 2014;35:1-8
25. Ziegler- Heitbrock L, Ancuta P, Crowe S, et al Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood* 2010; 116 (16): e74-e80
26. Sunderkötter, C. et al. subpopulations of mouse blood monocytes differ in maturation stage and inflammatory response. *J. Immunol.* 172, 4410-4417 (2004).
27. Mosig, S. et al. Different functions of monocyte subsets in familial hypercholesterolemia: potential function of CD14+ CD16+ monocytes in detoxification of oxidized LDL. *FASEB J.* 23, 866-874 (2009)
28. Heine GH et al. Monocyte subpopulations and cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8:362-369
29. Ziegler- heitbrock HW, Ulevitch RJ: CD14. Cell surface receptor and differentiation marker. *Immunol. Today* 1993; 14:121-125
30. Fingerle G, Pforte A, Passlick B, Blumenstein M, Strobel M, Heitbrock HW. The novel subset of CD14+/cd16+ blood monocytes is expanded in sepsis patients. *Blood* 1993; 82:3170-6.
31. Thieblemont N, Weiss L, Sadeghi HM, Estcourt C, Haeffner- Cavaiillon N. CD14 low CD16 high: a cytokine- producing monocyte subset which expands during human immunodeficiency virus infection. *Eur J Immunol* 1995;25: 3418-24.
32. Vanham G, Edmonds K, Qing L, et al. Generalized immune activation in pulmonary tuberculosis: co- activation with HIV infection. *Clin EXP Immunol* 1996;103:30-4
33. Horelt A, Belge KU, Steppich B, Prinz J, Ziegler- Heitbrock L. the CD14+ CD16+ monocytes in erysipelas are expanded and show reduced cytokine production. *Eur J Immunol* 2002;32:1319-27.
34. Soares G, Barral A, et al. CD16+ monocytes in human cutaneous leishmaniasis: increased ex vivo levels and correlation with clinical data. *J Leukoc Biol* 2006; 79:36-9
35. Kawanaka N, Yamamura M, Aita T, et al. CD14+, CD16+ blood monocytes and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46: 2578-86.
36. Katayama K, Matsubara T, Fujiwara M, Koga M, Furukawa S. CD14+ CD16+ monocyte subpopulation in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 2000;121:566-70.
37. Grip O, Bredberg A, Lindgren S, Henriksson G. Increased subpopulations of CD16(+) and CD56(+) blood monocytes in patients with active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:566-72.

38. Saleh MN, Goldman SJ, LoBuglio AF, et al. CD16+ monocytes in patients with cancer: spontaneous elevation and pharmacologic induction by recombinant human macrophage colony-stimulating factor. *Blood* 1995; 85:2910
39. Nockher WA et al. haemodialysis monocytopenia: differential sequestration kinetics of CD14+ CD16+ and CD14++ blood monocyte subsets. *Clin Exp Immunol* 2001; 123:49-55
40. Sester U., Sester M., et al. Strong depletion of CD14+ CD16+ monocytes during haemodialysis treatment. 2001; 16:1402-8
41. Griveas et al. Biocompatibility study based on differential sequestration kinetics of CD14+ CD16+ blood monocyte subsets with different dialyzers. *Renal Failure* 2006, 28:493-9
42. Rogacev K.S., Seiler S., et al. CD14+ CD16+ monocytes and cardiovascular outcome in patients with chronic kidney disease. *European Heart Journal*. 2011; 32:84-92
43. Heine GH, Ulrich C, et al. CD14++ CD16+ monocytes but not total monocyte numbers predict cardiovascular events in dialysis patients. 2008. *Kidney Int*; 73:622-629
44. Ramirez R, Carrecedo J, et al. Microinflammation induces endothelial damage in hemodialysis patients: the role of connective transport. *Kidney Int* 2007; 71: 108-113
45. Merino A, Nogueras S, et al. Bacterial DNA and endothelial damage in haemodialysis. *Contrib Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:3635-3642
46. Merino A, Nogueras S, et al. Microinflammation and endothelial damage in hemodialysis. *Contrib Nephrol Based Karger* 2008; 161,83-88
47. Merino A, Portoles J, et al. Effect of different dialysis modalities on microinflammatory status and endothelial damage. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;227-234
48. Ross R: Atherosclerosis: Una enfermedad inflamatoria *N Engl J Med* 340: 115 -126, 1999
49. Haaber AB, Eidemak I, Jensen T, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S: Factores Vasculares función de las células endoteliales y de riesgo cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal crónica *J Am Soc Nephrol* 5 : 1581 -1584, 1995
50. Passauer J, Bussemaker E, Range U, Plug M, Gross P: Evidencia en vivo que muestra aumento de la generación de óxido nítrico de línea de base y el deterioro de la vasodilatación dependiente del endotelio en pacientes normotensos en hemodiálisis crónica *J Am Soc Nephrol* 11 : 1726 -1734,2000
51. Dou L, Jourde-Chiche N, Faure V, Cerini C, Berland Y, Dignat-George F, Brunet P: El sulfato de indoxilo soluto urémico induce estrés oxidativo en las células endoteliales. *J Thromb Haemost* 5 : 1302 -1308, 2007
52. Piccin A, Murphy WG, Smith OP: micropartículas circulantes: Fisiopatología y clínica implicaciones. *Sangre Rev* 21 : 157 -171, 2007

53. Faure V, Dou L, Sabatier F, Cerini C, Sampol J, Berland Y, Brunet P, Dignat-George F: Elevación de la circulación de micropartículas endoteliales en pacientes con insuficiencia renal crónica. *J Haemost* 4 :566 -573, 2006
54. Amabile N, Guerin AP, Leroyer A, Mallat Z, Nguyen C, Boddaert J, Londres GM, Tedgui A, Boulanger CM: circulantes micropartículas endoteliales están asociados con la disfunción vascular en pacientes con insuficiencia renal en fase terminal. *J Am Soc Nephrol* 16 : 3381 - 3.388 mil, 2005
55. Dou L, Bertrand E, Cerini C, Faure V, Sampol J, Vanholder R, Berland Y, Brunet P.: El solutos urémicos p-cresol y sulfato indoxil inhiben la proliferación endotelial y la reparación de heridas de riñón *Int* 65 : 442-451, 2004
56. Kawanaka N, Nagake Y, Yamamura M, Makino H. Expression of Fc gamma receptor III (CD16) on monocytes during hemodialysis in patients with chronic renal failure. *Nephron* 2002; 90:64-71.
57. Ramirez R, Carracedo J et al. CD14+ CD16+ monocytes from kidney disease patients exhibit increased adhesion ability to endothelial cells. *Nephrol Basel Karger* 2011;171:57-61
58. Carracedo J, Merino A, et al. On-line Hemodiafiltration reduces the proinflammatory CD14+ CD16+ monocyte-derived dendritic cells: a prospective, crossover study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2315-21
59. Kim HW, Yang HN, et al. Microinflammation in hemodialysis patients is associated with increased CD14+ CD16+ pro-inflammatory monocytes: possible modification by on-line hemodiafiltration. *Blood Purif* 2011;31:281-388
60. Ariza F, Merino A, et al. Post-dilution high convective transport improves microinflammation and endothelial dysfunction independently of the technique. *Blood Purif* 2013; 35(4):270-278
61. Fagugli RM, De Smet R, Buoncristiani U, Lameire N, Vanholder R.: Comportamiento de solutos urémicos no proteico-consolidados y unidos a proteínas durante la hemodiálisis diaria *Am J Kidney Dis* 40 : 339 -347,2002
62. Eloit S, Van Biesen W, Dhondt A, Van de Wynkele H, Glorioso G, P Verdonck, Vanholder R: Impacto de la duración de la hemodiálisis en la eliminación de solutos de retención urémica. *Kidney Int* 2008 , en prensa;doi:
63. Rozga J, Umehara Y, Trofimenko A, Sadahiro T, Demetriou AA: Una nueva terapia filtración de plasma para la insuficiencia hepática: Estudios preclínicos *Ther Apher Dial* 10 : 138 -144, 2006
64. Abe T, Uchida K, Orita H, Kamimura M, Oda M, Hasegawa H, Kobata H, Fukunishi H, M Shimazaki, Abe T, Akizawa T, Ahmad S: Efecto de la beta (2) columna de adsorción microglobulina en diálisis relacionada . amiloidosis *Kidney Int* 64 : 1522 -1528, 2003

65. Evenepoel P, Laleman W, Wilmer A, Claes K, Maes B, D Kuypers, Bammens B, Nevens F, Vanrenterghem Y: capacidad desintoxicante y la cinética de Prometeo: Un nuevo sistema extracorpóreo para el tratamiento de la insuficiencia hepática *Sangre Purif* 23 : 349 -358, 2005
66. Calo LA, Naso A, G Carraro, Wratten ML, Pagnin E, Bertipaglia L, Rebeschini M, Davis PA, Piccoli A, Cascone C: Efecto de la hemodiafiltración en línea con la regeneración de ultrafiltrado sobre el estrés oxidativo en pacientes en diálisis *Nephrol Dial Transplant* 22 :1.413 -1 mil cuatrocientas diecinueve, 2007
67. Hida M, Aiba Y, Sawamura S, Suzuki N, Satoh T, Koga Y: La inhibición de la acumulación de toxinas urémicas en la sangre y sus precursores en las heces después de la administración oral de Lebenin, una preparación de bacterias de ácido láctico, a pacientes urémicos sometidos a hemodiálisis *Nephron* 74 : 349 -355, 1996