



¿Se puede prevenir el síndrome de malnutrición, inflamación y arteriosclerosis (MIA) en pacientes en hemodiálisis?

P. Aljama

Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Los enfermos con insuficiencia renal crónica terminal y, muy especialmente, aquellos tratados con diálisis muestran signos clínicos y biológicos característicos de los procesos inflamatorios crónicos. Por ello es relativamente frecuente demostrar, en estos enfermos, la elevación en sangre de los llamados reactantes de fase aguda como marcadores de la actividad inflamatoria. En la mayoría de los enfermos estos hallazgos tienen relativamente una escasa expresividad dentro del contexto del síndrome urémico residual, de ahí que se le haya denominado «microinflamación». Sin embargo, el proceso es lo suficientemente relevante, desde el punto de vista biológico, como para constituir el mecanismo patogénico de base de ciertas complicaciones especialmente prevalentes en los enfermos urémicos y dializados. En efecto, en este sentido se ha podido relacionar la arterioesclerosis y la malnutrición urémica con este proceso inflamatorio, configurándose el término Síndrome MIA (malnutrición, inflamación, arterioesclerosis) para referenciarlo específicamente a la uremia y a los enfermos en diálisis.

En virtud de la alta mortalidad cardiovascular observada en los programas de diálisis, el problema ha adquirido especial relevancia en los últimos cinco años. Numerosos estudios han puesto de manifiesto la estrecha relación entre los niveles circulantes de ciertos marcadores inflamatorios, como la Proteína C Reactiva, o la Interleucina-6, con la mortalidad de los enfermos en diálisis. De la misma manera, ha podido constatarse que determinados parámetros nutricionales alterados, como la hipoalbuminemia, podrían relacionarse con un descenso significativo de la supervivencia de los pacientes. Por otro lado, recientemente este estado de microinflamación urémica se ha implicado en la patogenia de la disfunción endotelial y el stress oxidativo anteriormente descritos en enfermos urémicos y dializados. En vista de ello, inmediatamente, surge el interés por el estudio de los mecanismos de enfermedad determinantes de este estado inflamatorio especial y particular. Para ello se hace imprescindible el conocimiento de las alteraciones celulares y mole-

culares específicas, que subyacen como eventos fisiopatológicos de este proceso inflamatorio. Por otro lado, a la luz de la información acumulada, se hace necesario delimitar las posibles estrategias de prevención y tratamiento con la finalidad de retrasar el desarrollo de arterioesclerosis y prolongar la supervivencia de los enfermos.

Existen múltiples circunstancias y condiciones etiológicas, que eventualmente son responsables de inducir inflamación en estos enfermos. En primer lugar figura el propio síndrome urémico *per se*, capaz de activar selectivamente las células modificadoras e inductoras de la inflamación. Así, en la uremia se ha descrito una regulación a la alta de la expresión de citocinas proinflamatorias; lo cual originaría una situación de disregulación inmunológica con depresión selectiva de la actividad inhibitoria celular por agotamiento replicativo o senescencia. Por otro lado, determinadas eventualidades relativas al acceso vascular para las hemodiálisis, constituyen un origen importante de inflamación. En este aspecto, las infecciones de los accesos vasculares, trombosis de los mismos, infecciones de catéteres permanentes y el implante de injertos vasculares se han relacionado con el proceso inflamatorio. Las infecciones crónicas, con pocas manifestaciones clínicas, como las dentarias, vesicales, prostáticas o de otras localizaciones; en este sentido, la infección sistémica por clamidia neumoniae se ha relacionado con estos procesos, de la misma forma que se ha descrito en la población con función renal normal. La retención de productos finales de glicosilación (AGE) en la uremia también se ha relacionado con la inflamación urémica y el stress oxidativo. La insuficiencia cardíaca y las lesiones ateromatosas *per se* también pueden estimular el proceso inflamatorio. La técnica de diálisis influye de forma significativa en la inducción de inflamación a través de los fenómenos de biocompatibilidad. En este sentido las membranas de diálisis bioincompatibles, en especial aquellas activadoras del complemento, y la contaminación del líquido de diálisis por bacterias o productos bacte-

rianos constituyen otros factores muy importantes de estímulo inflamatorio.

Debido al relativamente escaso tiempo desde la descripción de la inflamación en la uremia y a la escasa información disponible referente a los mecanismos que la determinan, existen muy pocos estudios clínicos publicados que sugieran tratamientos específicos o estrategias concretas de profilaxis. En efecto no disponemos de grandes estudios controlados y randomizados de evaluación de fármacos o métodos de diálisis. Solo disponemos de trabajos que sugieren de manera anecdótica y, por tanto, con un grado de evidencia bajo, que algunos fármacos podrían mejorar la incidencia de complicaciones cardiovasculares a través de la disminución del proceso inflamatorio. Sin embargo, en algunos casos, ciertamente la información disponible es muy valiosa y sugestiva hasta el punto de hacer atractivo el diseño de estudios controlados.

En cualquier caso, de la información generada hasta el momento presente se podrían enumerar ciertas medidas preventivas, algunas de las cuales son ya mandatorias en la rutina clínica diaria. Ni que decir tiene que una diálisis adecuada que atenue el síndrome urémico es primordial. A ser posible, al menos en determinados enfermos, el uso de dializadores con membranas biocompatibles o de alta permeabilidad se hace muy recomendable. Por supuesto la esterilidad del líquido de diálisis y la ausencia de contenido de productos bacterianos es crucial. En este aspecto es absolutamente imprescindible el tratamiento del agua mediante osmosis inversa y ultrafiltración posterior, para conseguir unas condiciones de seguridad adecuadas. La administración de antibióticos en las infecciones y la extirpación de trombos, tejidos e injertos vasculares infectados de los accesos vasculares, constituyen medidas esenciales para evitar el mantenimiento de la inflamación. La extirpación del riñón trasplantado afuncionante en los enfermos que regresan a los programas de diálisis es una medida a considerar decididamente cuando los enfermos siguen presentando niveles elevados de reactantes de fase aguda en ausencia de signos clínicos relevantes. Sin duda existen muchas medidas de prevención inequívocamente eficaces en este problema.

En lo referente al tratamiento farmacológico de la inflamación urémica no existen indicaciones fundamentadas en estudios controlados y randomizados. Ciertamente, solo disponemos de un estudio de estas características llevado a cabo con n-acetil-cisteína en el que se demuestra una disminución de los eventos cardiovasculares pero no se pudo constatar una mejoría significativa en la supervivencia de los enfermos tratados. Con la n-acetil-cisteína se pretendía esencialmente disminuir el stress oxidativo y con ello el proceso inflamatorio y la disfunción endotelial consiguiente. Los inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina son muy recomendables en el tratamiento de la hipertensión e insuficiencia cardíaca debido a su efecto depresor de la síntesis de Interleucina-1 y de Proteína C Reactiva, demostrados en enfermos en estadio 3-4 de enfermedad renal crónica. También la aspirina puede disminuir los niveles de Interleucina-6 y de otros reactantes de fase aguda. La talidomida se ha mostrado muy eficaz en disminuir la inflamación en la tuberculosis y el SIDA pero no tenemos datos en la uremia. La cerivastatina y otras estatinas manifiestan un efecto antiinflamatorio muy relevante, pero está por demostrar su efecto beneficioso específico, en este sentido, en la uremia. Los antioxidantes, vitaminas E y C pueden ser utilizados con el fin de disminuir el stress oxidativo. Así la vitamina E se ha demostrado un efecto significativo en lo referente a disminuir los niveles de Interleucina-6 y Proteína C Reactiva; en un estudio también mostró un descenso de los eventos cardiovasculares. Por último, queda por estudiar los efectos de la terapia anti-citocinas: anticuerpos anti TNF y antagonista del receptor de la Interleucina-1 en pacientes con proceso inflamatorio particularmente activo y complicado. En este aspecto solo disponemos de datos muy preliminares a nivel celular y molecular.

El síndrome MIA tiene tantas implicaciones de orden patogénico en la morbilidad y mortalidad de estos enfermos que requiere nuestra atención especial desde el punto de vista preventivo e incluso terapéutico en casos particulares, con algunas de las enumeradas medidas.