

Microinflamación crónica y daño endotelial en la uremia

R. Ojeda y P. A. Aljama

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Nefrología 2008; 28 (6) 583-586

Los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) presentan una mayor tasa de morbilidad y mortalidad de causa cardiovascular que la población general desde estadios iniciales de la enfermedad, pudiendo llegar a multiplicarse esta tasa por 1.000 en estadios avanzados de IRC (estadios 4-5 y en terapia renal sustitutiva)¹. Esta elevada tasa de morbilidad no se puede explicar únicamente por los factores de riesgo cardiovascular clásicos (diabetes, hipertensión arterial, tabaquismo, hipercolesterolemia y edad); junto a estos, los pacientes con IRC presentan factores de riesgo denominados no tradicionales que están directamente relacionados con su enfermedad como son uremia, hiperhomocisteinemia, malnutrición, alteración del metabolismo del calcio y fósforo, aumento del estrés oxidativo y microinflamación crónica².

Dentro de los factores de riesgo no tradicionales, el estado de microinflamación crónica presente en la uremia tiene en el momento actual un papel muy relevante en la aparición de daño endotelial en pacientes con IRC, muestra de ello es el elevado número de trabajos publicados en la literatura en los que se describe la asociación del estado de microinflamación con la aparición de disfunción endotelial desde estadios iniciales de la enfermedad renal crónica; se sabe que la disfunción endotelial es el primer paso para el posterior desarrollo de aterosclerosis, esto puede ayudarnos a explicar parcialmente la elevada tasa de enfermedad cardiovascular de este grupo de pacientes³⁻⁷.

ESTRÉS OXIDATIVO Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

El endotelio vascular regula el tono del vaso liberando sustancias vasoactivas como el óxido nítrico (NO), por tanto, el déficit de NO que se sabe que tienen los pacientes con IRC desde estadios iniciales de la enfermedad⁸, va a hacer que aparezcan datos de disfunción endotelial por alteración de la

vasodilatación dependiente de endotelio, favoreciendo el desarrollo de aterosclerosis y posterior aparición de eventos cardiovasculares.

Varios son los mecanismos que se han propuesto pueden producir daño endotelial en relación con el estado de microinflamación crónica de los pacientes urémicos y el exceso de estrés oxidativo manifestado este último por un descenso de los niveles de NO. Uno de los mecanismos que se ha estudiado en mayor profundidad es la producción en las áreas de inflamación, de especies reactivas de oxígeno (ROS), como es el anión superóxido liberado por los fagocitos reclutados en las zonas de inflamación por este aumento del estrés oxidativo⁸. La liberación de ROS es la consecuencia de un desbalance entre los mecanismos proinflamatorios y antiinflamatorios, a favor de los proinflamatorios; que se sabe tienen los pacientes urémicos⁹. Las células del endotelio son dañadas por las ROS; a pesar de que el endotelio posee mecanismos antioxidantes para defenderse frente a estos productos lesivos, si el número de ROS es elevado o si la liberación de estas ROS se perpetúa en el tiempo, los mecanismos de defensa de la célula endotelial pueden ser insuficientes y se produce el daño endotelial con la posterior aparición de la aterosclerosis¹⁰. El aumento de ROS va a dar lugar a una disminución del NO disponible, cuyo principal papel a nivel del endotelio vascular se sabe que es producir una vasodilatación dependiente de endotelio, y por tanto, su disminución contribuye a la aparición de disfunción endotelial¹¹.

Junto con la producción de ROS, que va a ser determinante en el descenso de los niveles de NO plasmático, otro de los mecanismos que influye en la aparición de daño/disfunción endotelial produciendo igualmente un descenso de los niveles de NO plasmático en los pacientes urémicos, es el aumento de *Asymmetric DiMethylArginine* (ADMA). ADMA es un inhibidor competitivo de la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS), por lo que el aumento de ADMA que se ha observado en los pacientes con IRC por una disminución del aclaramiento renal, hace que disminuyan los niveles de NO plasmáticos y por tanto, el aumento de ADMA observado en la uremia, es otro de los mecanismos que explican la aparición de disfunción endotelial desde estadios iniciales de la enfermedad renal crónica, produciendo al igual que las ROS, una alte-

Correspondencia: Raquel Ojeda López
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario Reina Sofía
Avda. Menéndez Pidal, s/n
14004 Córdoba
raqojeda@hotmail.com

ración de la vasodilatación dependiente de endotelio por descenso del NO¹².

INFLAMACIÓN Y DAÑO ENDOTELIAL

A pesar de que se han publicados varios trabajos en la literatura que relacionan daño endotelial, estrés oxidativo e inflamación en los pacientes con IRC, no está aún totalmente claro cuál es el mecanismo por el que el estado de microinflamación de los pacientes urémicos produce el daño endotelial; se piensa que se trata de una alteración a nivel del sistema inmune, relacionado con la persistencia de la inflamación crónica¹³⁻¹⁵.

La respuesta inflamatoria juega un papel muy importante en la defensa del organismo frente a agresiones externas. Su principal objetivo es eliminar los agentes que pueden producir daño tisular. Pero si este estado inflamatorio se perpetúa en el tiempo, como pasa en la uremia, el estado inflamatorio crónico puede llegar a ser nocivo para el organismo, pasando de ser un mecanismo de defensa a ser un mecanismo de daño¹⁶. Por tanto, el estado de microinflamación crónica que hay en la uremia, se ha propuesto como uno de los mecanismos que producen disfunción endotelial, primer paso para el posterior desarrollo de aterosclerosis; aunque la forma en que se produce este daño no es del todo bien conocida⁷.

En trabajos con células endoteliales realizados *in vitro*, se ha evidenciado que las células endoteliales cultivadas en contacto con un medio urémico se caracterizan por un aumento de expresión de las moléculas de adhesión, este aumento de «*vascular cell adhesion molecule 1*» (VCAM-1) y también de «*intercellular adhesion molecule 1*» (ICAM-1), se ha visto que es expresión de una actividad inflamatoria aumentada. Estos mismos hallazgos se han evidenciado en trabajos realizados *in vivo* con pacientes urémicos, en los que se ha objetivado un aumento de estas moléculas de adhesión coincidiendo con un aumento de la actividad inflamatoria, todo ello relacionado con un mayor número de eventos cardiovasculares^{17,18}, por lo que se piensa que el aumento de estas moléculas de adhesión en el endotelio vascular, es uno de los posibles mecanismo de daño endotelial relacionado con el estado de microinflamación en la uremia.

Otro de los mecanismos que se han propuesto recientemente para explicar la relación entre microinflamación y aparición de daño endotelial, es la activación del sistema inmune en la IRC, que en sangre periférica se evidencia por la determinación de una subpoblación de monocitos activados en el suero de los pacientes urémicos, los monocitos CD14+/CD16+¹⁹, descrito en publicaciones recientes en relación con el estado crónico de inflamación de la uremia.

Estas células se han visto aumentadas en sangre periférica de pacientes urémicos, incluso sin que haya datos clínicos de un proceso inflamatorio activo, y sin que en sangre periférica se determine un aumento de otros marcadores de inflamación, como la proteína C reactiva o citocinas proinflamatorias¹⁹; en trabajos publicados recientemente se ha visto su relación directa entre esta subpoblación de monocitos y la aparición de eventos cardiovasculares²⁰. Los monocitos CD14+/CD16+ son una subpoblación de este grupo celular, que muestran unas características fenotípicas especiales, con un telómero más corto que los monocitos no activados, los CD14++/CD16-. Los monocitos CD14+/CD16+ muestran un aumento de citocinas proinflamatorias en su citoplasma, que son liberadas al torrente sanguíneo tras ser estimuladas por una agresión exterior^{19,20}.

El papel que esta subpoblación de monocitos juegan en la producción de daño endotelial en los pacientes con IRC no está claro. Recientemente se han publicado trabajos en los que, en un modelo experimental se pone en cultivo estas células con células endoteliales HUVEC (línea de células endoteliales desarrollada a partir de células de cordón umbilical humano). En este experimento, están en contacto monocitos activados con las células endoteliales, y se pretende ver qué efecto provocan los CD14+/CD16+ en las células endoteliales. Para medir daño endotelial determinan actividad ROS y apoptosis mediante citometría de flujo, en las HUVEC²¹. El incremento de la actividad ROS en las células endoteliales se piensa que juega un papel muy importante en el daño endotelial asociado con la IRC, como se ha descrito previamente. En este trabajo se ha medido actividad ROS en tres cocultivos diferentes de HUVEC; con monocitos totales (CD14++/CD16- junto con CD14+/CD16+), con monocitos no activados (CD14++/CD16-) y con monocitos activados (CD14+/CD16+). Solo las células HUVEC cocultivadas con este último subgrupo de monocitos, con los activados, mostró un aumento de actividad ROS. De igual modo se midió apoptosis, y solo se vió un aumento en este último cultivo de HUVEC con monocitos activados, lo que apoya la idea de que el estrés oxidativo inducido por la microinflamación en la células endoteliales, juega un papel muy importante en la producción de daño endotelial en los pacientes con IRC⁵. Este trabajo soporta la hipótesis de que, independientemente de la uremia, la microinflamación mediada por monocitos activados, CD14+/CD16+, en los pacientes con IRC, induce daño endotelial y esto puede contribuir de forma significativa en el posterior desarrollo de aterosclerosis, y por tanto en la aparición de eventos cardiovasculares, principal causa de morbimortalidad en los pacientes con IRC.

En la línea de este mismo trabajo, se ha publicado recientemente otro en el que, junto con las células HUVEC y las diferentes subpoblaciones de monocitos, los autores ponen

en los cocultivos ADN bacteriano, y de nuevo comprueban que solamente en el cocultivo con monocitos activados (CD14+/CD16+) de pacientes urémicos, y no cuando son células mononucleares de sujetos sanos, hay un aumento de la apoptosis de las células endoteliales (HUVEC) y un aumento en la liberación de citocinas proinflamatorias²¹. Estos datos apoyan la hipótesis de la aparición de disfunción endotelial en la uremia por aumento de la apoptosis de las células endoteliales, así como por la presencia de una subpoblación de monocitos activados.

Por último comentar que recientemente se ha publicado un trabajo en el que se avanza un paso más en el conocimiento de los mecanismos de daño endotelial en la uremia, en el que con la proteómica se intenta dilucidar cuáles son las proteínas dañadas en las células endoteliales que van a favorecer el posterior desarrollo de disfunción endotelial. En este trabajo se miden «in vitro» las proteínas de las células HUVEC, que se dañan cuando se les cultiva en un medio urémico; tomando como controles, la determinación de estas mismas proteínas medidas en células HUVEC tras realizar el mismo experimento en un medio sin uremia. Los resultados de este trabajo realizado in vitro ayudan a comprender aún mejor los mecanismos de daño endotelial en los pacientes urémicos, al determinar un aumento de proteínas relacionadas con el estrés oxidativo y la inflamación²², mecanismos ambos implicados en la aparición de daño endotelial desde estadios iniciales de la IRC.

CONCLUSIÓN

Sabemos que el endotelio vascular es un órgano metabólicamente activo con múltiples funciones, incluyendo la de protección frente al desarrollo de aterosclerosis y el control de la presión sanguínea. La aparición de daño y/o disfunción endotelial se ha visto que es el primer paso para el posterior desarrollo de aterosclerosis. En los pacientes urémicos se han detectado datos de disfunción endotelial desde estadios iniciales de la enfermedad, lo que nos puede ayudar a explicar la elevada tasa de morbimortalidad de causa cardiovascular presente en este grupo de enfermos. En este trabajo hemos intentado analizar cuáles son los posibles mecanismos implicados en la aparición temprana de disfunción endotelial, pero aún quedan muchos datos por conocer, muchos interrogantes por contestar.

La importancia de conocer bien todos los mecanismos por los que se produce el daño endotelial en los pacientes con IRC, radica en la elevada tasa de morbimortalidad que suponen los eventos cardiovasculares en esta población. Es muy importante un completo conocimiento de estos mecanismos para poder plantear diferentes estrategias terapéuticas con el fin evitar la aparición del daño/disfunción endotelial, y una vez que han aparecido, enlentecer la progresión para evitar el

posterior desarrollo de aterosclerosis y la aparición de eventos cardiovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

- Schiffriin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic Kidney Disease. Effects on the Cardiovascular System. *Circulation* 2007; 116: 85-97.
- Chade AR, Lerman A, Lerman LO. Kidney in Early Atherosclerosis. *Hypertension* 2005; 45: 1042-1049.
- Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
- Methe H, Weis M: Atherogenesis and inflammation- was Virchow right? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1823-1827.
- Merino A, Noguera S, Buendía P, Ojeda R, Carracedo J, Ramirez-Chamond R, Martín-Malo A, Aljama P. Microinflammation and endothelial damage in hemodialysis. *Contrib Nephrol* 2008; 161: 83-88.
- Stenvinkel P. Endothelial dysfunction and inflammation-is there a link? *Nephrol Dial Transpl* 2001; 16: 1968-1971.
- Davignon J and Ganz P. Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109 (Supl. III): III-27-III-32.
- Annuk M, Zilmer M, Lind L, Linde T, Fellstro T. Oxidative Stress and Endothelial Function in Chronic Renal Failure. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2747-2752.
- Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: Oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney International* 2002; 62: 1524-1538.
- Zhang DX, Gutterman DD. Mitochondrial reactive oxygen species-mediated signaling in endothelial cells. *Am J Physiol* 2007; 292: H2023-2031.
- Morena M, Delosc S, Dupuy AM, Canaud B, Cristol JP. Overproduction of reactive oxygen species in end-stage renal disease patients: a potential component of hemodialysis-associated inflammation. *Hemodial Int* 2005; 9: 37-46.
- Sydow K, Münzel T. ADMA and oxidative stress. *Atherosclerosis Supplements* 2003; 4: 41-51.
- Stenvinkel P. Interactions between Inflammation, Oxidative Stress, and Endothelial Dysfunction in End-Stage Renal Disease. *Journal of Renal Nutrition* 2003; 13: 144-148.
- Landray MJ, Wheeler DC, Lip GY, Newman DJ, Blann AD, McGlynn FJ, Ball S, Townsend JN, Baigent C. Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 244-253.
- Ramírez R, Carracedo J, Merino A, Noguera S, Álvarez-Lara MA, Rodríguez M, Martín-Malo A, Tetta C, Aljama P. Microinflammation induces endothelial damage in hemodialysis patients: the role of convective transport. *Kidney Int* 2007; 72: 108-113.
- Barton GM. A calculated response: control of inflammation by the innate immune system. *J Clin Invest* 2008; 118: 413-420.
- Stenvinkel P, Lindholm B, Heimbürger M, Heimbürger O. Elevated serum levels of soluble adhesion molecules predict death in predialysis patients: association with malnutrition, inflammation, and cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1624-1630.
- Papayianni A, Alexopoulos E, Giamalis P, Gionanlis L, Belechri AM, Koukoudis P, Memmos D. Circulating levels of ICAM-1, VCAM-1, and MCP-1 are increased in haemodialysis patients: association with inflammation, dyslipidaemia, and vascular events. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 435-441.
- Ramírez R, Carracedo J, Berdud I, Carretero D, Merino A, Rodríguez M, Tetta C, Martín-Malo A, Aljama P. Microinflammation in hemodialysis is related to a preactivated subset of monocytes. *Hemodial Int* 2006; 10 (Supl. 1): S24-27.

20. Ulrich C, Heine GH, Gerhart MK, Köhler H, Girndt M. Proinflammatory CD14+CD16+ monocytes are associated with subclinical atherosclerosis in renal transplant patients. *Am J Transplant* 2008; 8: 103-110.
21. Merino A, Nogueras S, García-Maceira T, Rodríguez M, Martín-Malo A, Ramírez R, Carracedo J, Aljama P. Bacterial DNA and endothelial damage in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008. [Epub ahead of print].
22. Carbó C, Arderiu G, Escolar G, Fusté B, Cases A, Carrascal M, Abián J, Díaz-Ricart M. Differential expression of proteins from cultured endothelial cells exposed to uremic versus normal serum. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 603-612.