

“SINDROME COMPLEJO DE MALNUTRICION E INFLAMACION” EN LA HEMODIALISIS CRONICA

PABLO YOUNG¹, FERNANDO LOMBI², BARBARA C. FINN¹, MARIANO FORRESTER², VICENTE CAMPOLO-GIRARD², VANESA POMERANZ², ROMINA IRIARTE², JULIO E. BRUETMAN¹, HERNAN TRIMARCHI²

¹Servicio de Clínica Médica, ²Servicio de Nefrología, Hospital Británico de Buenos Aires

Resumen La malnutrición calórico-proteica y la inflamación suelen ser condiciones comunes y concurrentes en pacientes con hemodiálisis crónica, asociándose ambas a mal pronóstico. La hiporexia y el hipermetabolismo son características comunes y frecuentes. Se ha sugerido que la primera es secundaria a la inflamación. Si bien la evidencia no es concluyente, se ha acuñado el término *síndrome complejo de malnutrición e inflamación* para englobar esta situación clínica, independientemente de la causa originaria. Posibles causas de este síndrome incluyen diferentes comorbilidades, estrés oxidativo, pérdida de nutrientes a través de la diálisis, hiporexia, toxinas urémicas, elevación de citoquinas inflamatorias, sobrecarga de volumen, hiperfosfatemia, subdiálisis, entre otros. Se cree que en este síndrome la resistencia a la eritropoyetina, promueve la enfermedad aterosclerótica, disminuyendo la calidad de vida e incrementando el tiempo de internación y la mortalidad. Este síndrome origina un bajo índice de masa corporal, hipocolesterolemia, sarcopenia e hipocreatininemia, e hipohomocisteinemia, paradójicamente incrementando el riesgo cardiovascular. A este fenómeno se lo ha denominado “epidemiología reversa”. Por lo tanto, y dentro de ciertos límites, la obesidad, la hipercolesterolemia, el incremento de la creatinina y de la homocisteína aparentemente juegan un rol protector, asociándose a mejor pronóstico. No existe consenso sobre cómo determinar la severidad del *síndrome complejo de malnutrición e inflamación*, su abordaje y su tratamiento. En este trabajo se discuten varias herramientas diagnósticas y modalidades de tratamiento. El correcto manejo de este cuadro podría disminuir en última instancia la enfermedad cardiovascular, principal causa de óbito en esta población.

Palabras clave: hemodiálisis, inflamación, malnutrición calórico-proteica, enfermedad cardiovascular, epidemiología reversa, anemia

Abstract “Malnutrition-Inflammation Complex Syndrome” in hemodialysis patients. Protein-energy malnutrition (PEM) and inflammation are usually common and concurrent conditions in maintenance dialysis patients and associated with poor prognosis. Low appetite and hypercatabolic states are common features. In dialysis patients, the former has been suggested to be secondary to inflammation; however, the evidence is not conclusive. Hence, the term malnutrition-inflammation complex syndrome (MICS) was coined to include this clinical entity, regardless the original causes. Possible causes of MICS include comorbid illnesses, oxidative stress, nutrient loss through dialysis, hyporexia, uremic toxins, decreased clearance of inflammatory cytokines, volume overload, increased blood phosphate and dialysis-related factors. MICS is believed to be the main cause of erythropoietin hypo-responsiveness, cardiovascular atherosclerotic disease, decreased quality of life, and increased mortality and hospitalization in dialysis patients. Because MICS leads to a low body mass index, hypocholesterolemia, decrease in muscle mass, hypocreatininemia and hypohomocysteinemia, a “reverse epidemiology” phenomenon of cardiovascular risk factors can occur in dialysis patients. Therefore, obesity, hypercholesterolemia, and increased blood levels of creatinine and homocysteine, within certain limits, appear to be protective and paradoxically associated with a better outcome. There is no consensus about how to determine the degree of severity of MICS or how to manage it. Several diagnostic tools and treatment modalities are discussed in this paper. The correct management of MICS may diminish the cardiovascular disease, main cause of death in this population.

Key words: dialysis, inflammation, protein-energy malnutrition, cardiovascular disease, reverse epidemiology, anemia

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) grave, en especial aquellos sometidos a diálisis crónica, presentan una alta prevalencia de malnutrición calórico-proteica e inflamación en asociación con aterosclerosis¹⁻⁴.

Esta tríada metabólica-inflamatoria-nutricional aumenta drásticamente la hospitalización y la mortalidad^{1, 2}. Si bien los mecanismos desencadenantes son discutidos, se sospecha que los procesos son bidireccionales: la inflamación afecta el *status* nutricional y los factores nutricionales el estado inflamatorio. Uno de los objetivos del tratamiento se dirige a controlar los múltiples trastornos metabólicos y nutricionales, colectivamente denominados malnutrición calórico-proteica (MCP) (*PEW, protein-ener-*

Recibido: ¿????

Aceptado: ¿?????

Dirección postal: Dr. Pablo Young, Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico, Perdriel 74, 1280 Buenos Aires, Argentina
Fax (54-11) 43043393 e-mail: pabloyoung2003@yahoo.com.ar

gy wasting), los que no pueden ser recuperados sólo con la dieta e influyen en el estado inflamatorio de los pacientes en hemodiálisis (HD), lo que en conjunto se ha denominado "síndrome complejo de malnutrición e inflamación" (SCMI)⁵⁻⁷ (MICS, *malnutrition-inflammation complex* síndrome, MICS). Otro acrónimo equivalente de SCMI es el MIA: *síndrome de aterosclerosis, inflamación y malnutrición*^{2, 5}.

A pesar de los avances en el tratamiento de los pacientes en HD, éstos no se ven reflejados en mejoras de la supervivencia^{8, 9}. Lo primordial es la pesquisa, identificación y tratamiento inmediato de la causa que origina el estado inflamatorio. En consecuencia, intervenciones específicas sobre la nutrición y los eventos inflamatorios pueden proporcionar posibles opciones de tratamiento para mejorar la morbimortalidad de esta población.

Concepto de malnutrición

La presencia de MCP se observa en el 20-50% de los pacientes en HD, relacionada con los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (FRECV) y con el aumento de los niveles de marcadores inflamatorios¹⁰⁻¹⁵. Independientemente de los mecanismos etiológicos específicos, la vía final común para todos los trastornos del metabolismo está relacionada con el hiperatabolismo proteico¹¹. Los efectos metabólicos y nutricionales sobre la inflamación crónica son muchos y en estrecha colaboración generan el SCMI^{6, 16-18}.

Entre los síndromes de malnutrición, Stenvinkel y col¹ han definido dos formas de presentación: *Tipo 1*: sin inflamación, caracterizado por ligera hipoalbuminemia, proteína C reactiva (PCR) normal, ingesta calórico-proteica disminuida por la uremia, gasto energético en reposo normal, *stress* oxidativo aumentado y que de modo característico responde a la suplementación nutricional; *Tipo 2*: con inflamación, llamado SCMI, con una disminución marcada de la albumina sérica, PCR aumentada, ingesta calórico-proteica normal o disminuida por la inflamación, gasto en reposo elevado, *stress* oxidativo marcadamente elevado y que no suele responder a los suplementos nutricionales.

Evaluación de la malnutrición y la inflamación

Para llevar a cabo la evaluación del estado nutricional, se utilizan en forma combinada índices clínicos, antropométricos y de laboratorio. Entre los más utilizados se encuentra el *score* de Lilibrey y Cohen, la evaluación global subjetiva (EGS, o SGA en inglés) y el MIS (*score* de malnutrición e inflamación). El MIS tiene en cuenta los siete componentes de la EGS y los combina con tres nuevos elementos: índice de masa corporal, albúmina sérica y capacidad total de unión al hierro (TIBC). Cada

componente del MIS tiene cuatro niveles de severidad, de cero (normal) a tres (muy severo) y se cuantifica de 0 (normal) a 30 (malnutrición grave)^{3, 18}. Yamada y col consideran al MIS como la prueba de elección más razonable, y sugieren su uso como patrón de referencia para el monitoreo nutricional en HD¹⁹. Recientemente, Dessì y col propusieron el índice nutricional e inflamatorio pronóstico (*prognostic inflammatory and nutritional index*) para la evaluación de los pacientes con alto riesgo de morbimortalidad, aun en ausencia de SCMI. Según los autores debería ser utilizado de rutina por ser una prueba muy sensible y específica para identificar sobre todo el subgrupo de pacientes con malnutrición y/o inflamación subclínica²⁰. A partir de estas herramientas es posible detectar mejor estos estados y asociarlos a los de inflamación, estableciendo así el grado de gravedad.

Inflamación crónica y enfermedad renal

Un aspecto desalentador en la población en HD es que los factores de riesgo tradicionales explican sólo la mitad de todas las causas de mortalidad cardiovascular. El perfil de los FRECV en este grupo de pacientes parece ser diferente a la población general y se encuentran presentes tempranamente en la evolución de la ERC (tasa de filtración glomerular alrededor de 75 ml/min) y se incrementan a medida que la función renal disminuye²¹. Cuando hablamos de enfermedad cardiovascular (ECV) incluimos la enfermedad coronaria, el accidente cerebrovascular, la enfermedad carotídea, el aneurisma de aorta abdominal, y la arteriopatía periférica.

Actualmente podemos distinguir 2 grupos de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (FRECV), los tradicionales (Framingham) que incluyen: sexo, edad, estilo de vida (sedentarismo, personalidad tipo A, *stress*), hipertrofia ventricular izquierda, dislipidemia, tabaquismo, antecedentes familiares de enfermedad coronaria, obesidad (índice de masa corporal o IMC ≥ 30), hipertensión arterial y diabetes mellitus; y los llamados no tradicionales: estados inflamatorios, disfunción endotelial (alteración del balance óxido nítrico/endotelina), hiperactivación simpática, malnutrición calórico-proteica, *stress* oxidativo, hiperhomocisteinemia, microalbuminuria, anemia, calcificación vascular, trastornos del metabolismo fosfocálcico, paratohormona (PTH), hipovitaminosis D), adiponectina, factores trombogénicos y sobrecarga de volumen^{7, 22-24}.

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), con o sin hemodiálisis (HD), a menudo presentan calcificación ectópica debido a la elevación del producto fosfocálcico y de la PTH, con calcificación en parches del miocardio, lo que puede provocar fibrosis intersticial. La microcalcificación cardíaca difusa puede desencadenar una insuficiencia cardíaca intratable y arritmias malignas, lo que se ha denominado *stone-heart syndrome*²⁵.

Existen pocos datos sobre los niveles de adiponectina en pacientes en HD crónica. Recientemente, Drechsler y col describieron en pacientes con ERC el riesgo de acuerdo a las modificaciones séricas de la adiponectina, y a pesar de que algunos trabajos mostraron un rol protector de la adiponectina en la ECV, otros han observado el fenómeno opuesto²⁶.

El SCMI lleva a anemia refractaria, bajo índice de masa corporal (IMC), niveles disminuidos de colesterol, creatinina y homocisteína, incrementando así el riesgo cardiovascular (epidemiología reversa)^{27,28}. La hipohomocisteinemia (homocisteínas en el cuartil más bajo de sus niveles sanguíneos, < 5 $\mu\text{mol/l}$) se asocia a mayores índices de hospitalización y de mortalidad. El riesgo de muerte en este subgrupo es dos veces mayor e independiente de la hipoalbuminemia. La razón de esta aparente paradoja se basaría en que los pacientes con hipohomocisteinemia presentan un estado nutricional más deteriorado.

Se ha demostrado que en pacientes con ERC existe una correlación inversa entre el IMC y la mortalidad, fenómeno conocido como paradoja de la obesidad²⁹. En pacientes en HD la obesidad parece conferir un rol protector, ya que muestran un mejor perfil nutricional a pesar de la frecuente disfunción diastólica y sistólica en este grupo²⁹.

Recientemente se ha observado que la ECV en el contexto de ERC está determinada por otros factores no tradicionales, como calcificación vascular, factores trombogénicos, hiperactivación simpática, diferentes de los asociados al SCMI. También se ha señalado a la hipotensión como manifestación del SCMI en pacientes con ERC, que se asocia a peor pronóstico⁵.

Lawrie y Lew demostraron por primera vez 1990, en una población de 12 000 pacientes en HD crónica, que los marcadores de nutrición se asociaban a mayor riesgo de muerte³⁰. Kimmel y col han demostrado que las concentraciones de citoquinas inflamatorias son varias veces más altas en pacientes con ERC terminal que en los controles sanos¹². Varios estudios en pacientes con ERC, que aún no estaban en HD, indican que la progresión de la enfermedad renal está asociada con la respuesta inflamatoria^{31, 32}.

La respuesta de fase aguda en la ERC como en otras entidades, se caracteriza por una reorganización de la producción hepática de proteínas mediada por linfoquinas (TNF-alfa, IL-1 e IL-6), y se manifiesta con hipoalbuminemia^{33, 34}. Estos cambios ocurren independientemente del estado nutricional^{34, 35}. La hipoalbuminemia es un marcador de inflamación más que de desnutrición, y cuando uno la observa hay que identificar su causa y revertirla³⁴.

Existe una prevalencia de alrededor del 60% en el aumento de las concentraciones de PCR en pacientes con ERC, un marcador bien establecido de inflamación^{10, 14, 30, 32, 36}. En un estudio realizado por Stenvinkel y col.

en 109 pacientes con ERC en estadio 5, sin diálisis de mantenimiento, el 32% presentaban signos de inflamación con concentraciones elevadas de PCR ≥ 2 mg/dl. La ERC contribuye al estado inflamatorio como resultado de la acumulación de compuestos pro-inflamatorios¹⁴.

La ERC moderada a avanzada se asocia con un aumento del *stress* oxidativo que conduce a la formación de productos de glicosilación avanzados (AGEs). La interacción de los productos de AGEs con sus receptores conlleva a una mayor producción de IL-6 por parte de monocitos e, indirectamente, al exceso de formación de PCR. Esta respuesta aguda es favorable en primera instancia, pero si persiste tiene consecuencias adversas, como hiporexia, sarcopenia, daño vascular endotelial y aterosclerosis^{37, 38}.

La inflamación crónica se caracteriza por un incremento plasmático en los niveles de citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, TNF-alfa, etc., y descenso de citoquinas antiinflamatorias como IL-10³⁹. Altos niveles de citoquinas proinflamatorias se relacionan con la severidad y progresión de las placas ateroscleróticas y están asociadas con un incremento en la desnutrición calórico-proteica y la morbimortalidad⁴⁰.

Causas de inflamación relacionada a la hemodiálisis

Varios estudios han demostrado que la HD activa la cascada inflamatoria, que se pone de manifiesto por el aumento de PCR, IL-6 y de la síntesis de fibrinógeno⁴¹. Pese a las mejoras logradas en el tratamiento dialítico tales como Kt/V elevado (fórmula que mide el aclaramiento efectivo de urea en función de las características de membrana del filtro (K), el tiempo (t) y el volumen de distribución de la urea (V) y se aproxima a la efectividad de la dosis aplicada de diálisis)⁴², membranas biocompatibles, mejor calidad del líquido y agua de diálisis, mejor tratamiento de la anemia, nuevos estudios han señalado tasas elevadas de malnutrición calórico-proteica y de mortalidad en los pacientes en HD.

Las causas de inflamación en la ERC son múltiples: disminución del *clearance* de citoquinas inflamatorias, disminución de los niveles de sustancias antioxidantes, mayor número de infecciones, periodontitis, aumento en el número de endotoxinas circulantes, calcificaciones vasculares, AGEs, *stress* oxidativo, enfermedades inflamatorias coexistentes, exposición a residuos plásticos, retro-difusión del líquido de diálisis en diálisis de alto flujo contaminado con endotoxinas, presencia de prótesis vasculares funcionantes o no funcionantes, sobrecarga crónica de volumen, permanencia de injertos renales no funcionantes y edad avanzada.

Efectos del estado inflamatorio sobre la nutrición

Las citoquinas proinflamatorias generan profundos cambios sobre el estado nutricional, que se traduce en efectos directos sobre las placas de aterosclerosis. Los hallazgos iniciales en estudios animales muestran que las citoquinas proinflamatorias interfieren en el centro de la saciedad, induciendo pérdida del apetito, retardo en el vaciado gástrico (IL-6) y que contribuyen en el catabolismo de las proteínas musculares. Estos hallazgos fueron confirmados en pacientes en HD. Kalantar-Zadeh y col demostraron una fuerte asociación entre pérdida de apetito y niveles elevados de marcadores inflamatorios como IL-6 y TNF-alfa⁴³. En este estudio, el riesgo de mortalidad en pacientes anoréxicos en HD fue 4-5 veces mayor que en aquellos con apetito conservado⁴³. Datos obtenidos de los estudios DOPPS señalaron que la falta de apetito se asocia con depresión y riesgo elevado de hospitalización⁴⁴.

La causa de la anorexia en HD es esencialmente desconocida. Sin embargo, se ha propuesto que las toxinas urémicas de tamaño intermedio, la inflamación, los patrones alterados de aminoácidos (Aa) –con reducciones en los Aa esenciales y los ramificados– generan anorexia. Existe a su vez un incremento en el transporte de triptofano a través de la barrera hematoencefálica, que causa un aumento en la concentración de serotonina –responsable de la disminución de apetito–, y también de hormonas como la leptina, la grelina y los neuropéptidos, todos involucrados en la patogenia de la anorexia⁴³. Se produce una interrelación entre factores orexígenos (grelina, neuropéptido Y) y anorexígenos (leptina, colecistoquinina, insulina, melanocortina, serotonina, triptofano, TNF-alfa e IL-1 beta). Las prostaglandinas pueden estar involucradas en este proceso crónico ya que el uso profiláctico de agentes antiinflamatorios bloquea los efectos anorexígenos de citoquinas⁴⁵.

La leptina es una hormona secretada por el tejido adiposo, que actúa sobre la homeostasis energética, las funciones inmunes y neuroendocrinas. Disminuye el apetito por inhibición de neuronas que producen neuropéptido Y –el factor orexígeno más potente conocido⁵– y también aumentan la producción de melanocortina, que es anorexígena. Se cree que la leptina es uno de los factores causales de caquexia asociada a uremia. En un estudio reciente sobre 71 adultos en HD, el 68% presentó bajos niveles de leptina, que se tradujo en un valor predictivo independiente de mortalidad⁴⁶. La grelina es un péptido orexígeno liberado por las células oxínticas del estómago que regulan la alimentación y el peso corporal a través de la estimulación de centros talámicos del apetito, en coordinación con el balance energético. Una observación común en los pacientes en HD es el aumento de la con-

centración plasmática de grelina que se contrapone con la fuerte tendencia a la anorexia de estos pacientes.

Se han observado trastornos hormonales durante el proceso de inflamación crónica. Entre ellos, figuran los de la hormona de crecimiento y del factor de crecimiento tipo insulina (IGF)-1, que disminuyen el anabolismo y generan aumento de leptina.

Se cree que las citoquinas proinflamatorias desempeñan una función integral en el catabolismo muscular. La IL-1, IL-6 y TNF-alfa son los principales mediadores de los efectos metabólicos de la respuesta inflamatoria^{47,48}. Niveles elevados de IL-6 están asociados con el aumento de la proteólisis muscular y la administración de anticuerpos del receptor IL-6 puede bloquear este efecto⁴⁹.

Efectos de los factores dietarios sobre la inflamación

Muchos estudios en pacientes con ERC avanzada sugieren que el estado inflamatorio puede ser gatillado o atenuado por factores de la dieta. Mientras que hasta el año 2004 la mayoría de los estudios habían demostrado alguna relación entre la dieta y los niveles de determinadas citoquinas, en los últimos años los estudios clínicos ponen su atención en los efectos biológicos de la inflamación crónica, principalmente sobre la disfunción endotelial. Los efectos pro-oxidantes y pro-inflamatorios de los AGEs están bien establecidos⁵⁰. Ellos se encuentran elevados habitualmente en pacientes con ERC avanzada. Los AGEs devienen de la reducción de azúcares, proteínas o lípidos. Estas llamadas glicotoxinas dietéticas se generan en concentraciones elevadas durante frituras, rostizados, asados, guisados y por cocciones al vapor. La suma de los AGEs que se ingieren con la dieta convencional es mayor que la cantidad total de los AGEs en plasma y tejidos. Aproximadamente el 10% de los AGEs ingeridos se absorbe, y fuera de esta fracción las dos terceras partes son retenidos en los tejidos en su forma bioactiva⁵⁰. Se demostró que la concentración de los niveles de AGEs circulantes puede reducirse en pacientes en HD con el consumo de dietas modificadas con bajo contenido de AGEs⁵¹. Bajos niveles séricos de AGEs fueron acompañados por cambios en los niveles séricos de PCR e inhibidor del activador del plasminógeno tipo-1 circulante^{52,53}.

En pacientes en HD, los niveles plasmáticos de isoprostanos, marcadores de oxidación provenientes de la peroxidación lipídica, se encuentran más elevados que en los controles sanos y se correlacionan directamente con los niveles séricos de PCR, lo que indica un vínculo entre *stress* oxidativo e inflamación^{38,54}. Nuestro grupo ha mostrado un grado significativo de peroxidación lipídica en los pacientes en HD³⁸.

En pacientes en HD, sin embargo, el consumo de fruta fresca está restringido por el riesgo de hiperkalemia.

Niveles bajos de vitamina C, incluso dentro de la gama del escorbuto, pueden encontrarse en un porcentaje importante de pacientes en HD⁵⁵. Dado que la vitamina C es uno de los más importantes antioxidantes hidrosolubles en el plasma y el principal antioxidante intracelular junto al glutatión; un agotamiento grave de este compuesto puede contribuir a la reducción del estado antioxidante y favorecer la aparición de inflamación crónica. Un déficit de vitaminas B12, B6 y ácido fólico en asociación con hiperhomocisteinemia se encuentra con frecuencia en los pacientes en HD⁵¹⁻⁵⁴. Además de ser considerado un factor de riesgo no tradicional para enfermedades cardiovasculares, la homocisteína es considerada un oxidante y se utiliza como indicador de *stress* oxidativo en pacientes en HD⁵⁶. La normalización de los niveles de homocisteína se puede lograr en más del 90% de los pacientes en HD a través de la administración de ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12, como nuestro grupo ha demostrado⁵⁶⁻⁵⁸.

Como se ha mencionado, los pacientes con SCMI en HD presentan anemia refractaria, por lo cual además de las vitaminas se suele usar hierro intravenoso, lo que podría originar mayor *stress* oxidativo, inflamación y aterosclerosis⁵.

Un estudio transversal con 730 mujeres con diabetes tipo 2, demostró que la mayor ingesta de cafeína se asoció con una menor concentración plasmática de E-selectina, marcador de función endotelial, y disminución de los niveles de PCR⁵⁹.

La dieta mediterránea, rica en vegetales, frutas, legumbres, frutas secas, cereales, pescado y aceite de oliva (grasas mono y poli-insaturadas) y relativamente baja en carnes y lácteos (grasas saturadas), se asocia a menor mortalidad y a bajos niveles de PCR e IL-6⁶⁰. Estos datos fueron recientemente confirmados por un ensayo al azar y doble ciego en 180 pacientes sin IRC con síndrome metabólico. La principal medida de resultado fue la función endotelial evaluada con la presión arterial y la agregación plaquetaria en respuesta a la L-arginina, precursor natural del óxido nítrico. Después de dos años, los pacientes intervenidos mostraron reducción significativa de peso, índice de masa corporal, diámetro de circunferencia abdominal, *score de HOMA* (índice de resistencia insulínica) y tensión arterial. Existe una relación inversa entre los cambios en el *score* de función endotelial y los cambios en los niveles de PCR y el *score HOMA*⁶¹. En su conjunto, la dieta mediterránea es sugerida como una herramienta promisoriosa para reducir la mortalidad cardiovascular en la ERC estadios 3-4⁹. Según recientes comunicaciones, las dietas ricas en proteínas derivadas de la soja, con su alto contenido de isoflavonas, antioxidantes naturales con potencia antiinflamatoria reducen también las concentraciones de PCR.

El tratamiento del síndrome de malnutrición e inflamación en la enfermedad renal

Hasta la fecha, no hay un solo tratamiento para aliviar las múltiples consecuencias negativas de la emaciación urémica y/o inflamación crónica^{8,9}. Por lo tanto, es apropiado abordar los problemas a través de dos grandes enfoques: 1) la administración de suplementos nutricionales, y 2) intervenciones antiinflamatorias. En cuanto a lo nutricional, las proteínas y calorías de los pacientes con ERC avanzada deben satisfacer las mayores necesidades después de iniciar la diálisis. Según las Guías Europeas, la ingesta de proteínas debería ser de 1.1 g/kg/peso ideal/día y de 30-40 calorías/kg/peso ideal/día⁶². Deben ser considerados la administración de suplementos enterales (por vía oral, a través de sonda nasogástrica, gastrostomía, yeyunostomía) y la nutrición parenteral intradiálisis^{63, 64}. En cuanto a las intervenciones anti-inflamatorias, sólo existe un número acotado de estudios con intervención, destinados a mejorar los efectos adversos de la inflamación crónica sobre el estado de nutrición. Bioló y col⁶⁵ investigaron la capacidad de la pentoxifilina, inhibidor del TNF-alfa, en pacientes con ERC en estadios 4-5. Su infusión mejoraría la distribución de proteínas y los efectos anabólicos de una administración equilibrada de aminoácidos. Castañeda y col. informaron en un estudio piloto que 12 semanas de resistencia al ejercicio produjo disminución de marcadores inflamatorios en pacientes con ERC en estadios 3-4 y SCMI⁶⁶. Otros trabajos incluyen a la talidomida, al antagonista del receptor de la IL-1, a los antagonistas de los receptores del TNF alfa, a las estatinas^{67, 68}, y a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina⁶⁹. Un estudio ha sugerido que la hormona de crecimiento humana, junto con suplementos nutricionales, produce una mejora significativa en el equilibrio del balance nitrogenado, la albúmina, la transferrina en suero y las concentraciones de factor de crecimiento derivado de insulina (IGF-1)⁷⁰.

En conclusión, la inflamación crónica y la MCP conforman el SCMI, que es una entidad prevalente que predice una pobre evolución en pacientes con ERC avanzada. Pensamos que los factores de riesgo tradicionales y no tradicionales no operan por separado, sino que se interrelacionan metabólicamente en la génesis de la enfermedad cardiovascular en el medio urémico. El control minucioso de estos factores y la pesquisa, y eventual corrección de las causas inflamatorias, constituyen la estrategia más adecuada para prevenir el avance de este complejo síndrome. Su detección precoz se puede lograr con el examen clínico, el bioquímico y con el *score* de MIS. La tríada fisiopatológica inflamatoria-nutricional-cardiovascular en los pacientes en HD crónica es imposible de superar si no se aborda su tratamiento en forma combinada. Su enfoque

aislado quizá explique el porqué en los últimos 40 años la morbi-mortalidad cardiovascular no haya disminuido significativamente⁷¹.

Bibliografía

1. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence of relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 953-60.
2. O'keefe A, Daigle NW. A new approach to classifying malnutrition in the hemodialysis patient. *J Renal Nut* 2002; 12: 248-55.
3. Rambod M, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Malnutrition-inflammation score for risk stratification of patients with CKD: is it the promised gold standard? *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 354-5.
4. Landray MJ, Wheeler DC, Lip GY, et al. 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: 244-53.
5. Kalantar-Zadeh K, Ikizler A, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-Inflammation Complex Syndrome in dialysis patients: Causes and consequences (Review). *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 864-81.
6. Ikizler TA. Nutrition, inflammation and chronic kidney disease (Review). *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 162-7.
7. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73: 391-8.
8. Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *N Engl J Med* 2007; 357: 1316-25.
9. Abboud H, Henrich WL. Stage IV Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 56-65.
10. Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J, Shyr Y, Hakim RM. Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Kidney Int* 1999; 55: 1945-51.
11. Owen WF Jr, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM. The urea reduction ratio and serum albumin concentrations as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1001-6.
12. Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ, et al. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 236-44.
13. Snaedal S, Heimbürger O, Qureshi AR, et al. Comorbidity and acute clinical events as determinants of C-reactive protein variation in hemodialysis patients: implications for patient survival. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 1024-33.
14. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1899-1911.
15. Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A, et al. Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Kidney Int* 1998; 53: 773-82.
16. Bergström J, Lindholm B, Lacson E Jr, et al. What are the causes and consequences of the chronic inflammatory state in chronic dialysis patients? *Semin Dial* 2000; 13: 163-75.
17. Bistrian BR. Role of the systemic inflammatory response syndrome in the development of protein-calorie malnutrition in ESRD. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S113-S117.
18. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1251-63.
19. Yamada K, Furuya R, Takita T, et al. Simplified nutritional screening tools for patients on maintenance hemodialysis. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 106-13.
20. Dessi M, Noce A, Agnoli A, et al. The usefulness of the prognostic inflammatory and nutritional index (PINI) in a haemodialysis population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: 811-5.
21. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: How do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 505-21.
22. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58: 353-62.
23. Muntner P, Hamm LL, Kusek JW, Chen J, Whelton PK, He J. The prevalence of non-traditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004; 140: 9-17.
24. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant of uremia: oxidative stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002; 62: 1524-38.
25. Lee CJ, Ramirez C, Thomson LE. A stone heart: fatal cardiac microcalcification. *Eur Heart J* 2007; 28: 2312.
26. Menon V, Lijun L, Wang X, et al. Adiponectin and mortality in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2599-2606.
27. Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Derose SF, Horwich TB, Fonarow GC. Racial and survival paradoxes in chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 493-506.
28. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63: 793-808.
29. Ades PA, Savage PD. The obesity paradox: Perception vs knowledge. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 112-5.
30. Lowrie E, Lew N. Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly measures variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 458-82.
31. Eustace JA, Astor B, Muntner PM, Ikizler TA, Coresh J. Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 65: 1031-40.
32. Ramos LF, Shintani A, Ikizler TA, Himmelfarb J. Contribution of adiposity to increased oxidative stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 593-9.
33. Jamieson JC, Kaplan HA, Woloski BM, Hellman M, Ham K. Glycoprotein biosynthesis during the acute-phase response to inflammation. *Can J Biochem cell Biol* 1983; 61: 1041-8.
34. Friedman AN, Fadem SZ. Reassessment of albumin as a nutritional marker in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 223-30.
35. Moshage HJ, Janssen JA, Franssen JH, Hafkenscheid JC, Yap SH. Study of the molecular mechanisms of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *J Clin Invest* 1987; 79: 1635-41.
36. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648-58.
37. Suffredini AF, Fantuzzi G, Badolato R, Oppenheim JJ, O'Grady NP. New insights into the biology of the acute phase response. *J Clin Immunol* 1999; 19: 203-14.

38. Trimarchi H, Mongitore MR, Baglioni P, et al. N-acetylcysteine reduces malondialdehyde levels in chronic hemodialysis patients - a pilot study. *Clin Nephrol* 2003; 59: 441-6.
39. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome - the heart of the matter (Review). *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 28-31.
40. Bergström J, Lindholm B, Lacson E Jr, et al. What are the causes and consequences of the chronic inflammatory state in chronic dialysis patients? *Semin Dial* 2000; 13: 163-75.
41. Caglar K, Peng Y, Pupim LB, et al. Inflammatory signals associated with hemodialysis. *Kidney Int* 2002; 62: 1408-16.
42. Daugirdas JT, Tattersall J. Effect of treatment spacing and frequency on three measures of equivalent clearance, including standard Kt/V. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 558-61.
43. Kalantar-Zadeh K, Block G, McAllister CJ, Humphreys MH, Kopple JD. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 299-307.
44. Lopes AA, Bragg-Gresham JL, Elder SJ, et al. Independent and joint associations of nutritional status indicators with mortality risk among chronic hemodialysis patients in the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *J Ren Nutr* 2010; 20: 224-34.
45. Dinarello CA, Roubenoff RA. Mechanisms of loss of lean body mass in patients on chronic dialysis (Review). *Blood Purif* 1996; 14: 388-94.
46. Scholze A, Rattensperger D, Zidek W, Tepel M. Low serum leptin predicts mortality in patients with chronic kidney disease stage 5. *Obesity* 2007; 15: 1617-22.
47. Bistrian BR. Role of the systemic inflammatory response syndrome in the development of protein-calorie malnutrition in ESRD. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S113-S117.
48. Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences (Review). *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1549-57.
49. Tsujinaka T, Fujita J, Ebisui C, et al. Interleukin 6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin 6 transgenic mice. *J Clin Invest* 1996; 97: 244-9.
50. Vlassara H, Cai W, Crandall J, et al. Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins a major risk factor for diabetics angiopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 15596-601.
51. Uribarri J, Peppas M, Cai W, et al. Restriction of dietary glycotoxins reduces excessive advanced glycation end products in renal failure patients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 728-31.
52. Uribarri J, Stirban A, Sander D, et al. Single oral challenge by advanced glycation end products acutely impairs endothelial function in diabetic and non diabetic subjects. *Diabetes Care* 2007; 30: 2579-82.
53. Trimarchi H, Duboscq C, Genoud V, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 activity and 4G/5G polymorphism in hemodialysis. *J Vasc Access* 2008; 9: 142-7.
54. Spittle MA, Hoenich NA, Handelman GJ, Adhikarla R, Homel P, Levin NW. Oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1408-13.
55. Richter A, Kuhlmann MK, Seibert E, Kotanko P, Levin NW, Handelman GJ. Vitamin C deficiency and secondary hyperparathyroidism in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2058-63.
56. Trimarchi H, Young P, Díaz ML, Schropp J, Forrester M, Freixas E. Hyperhomocysteinemia as a vascular risk factor in chronic hemodialysis patients. *Medicina (Buenos Aires)* 2005; 65: 513-7.
57. Trimarchi H, Genoud V, Schiel A, et al. The C677T thermolabile variant of methylene tetrahydrofolate reductase on homocysteine, folate and vitamin B12 in a hemodialysis center. *Medicina (Buenos Aires)* 2002; 62: 149-53.
58. Trimarchi H, Schiel A, Freixas E, Díaz M. Randomized trial of methylcobalamin and folate effects on homocysteine in hemodialysis patients. *Nephron* 2002; 91: 58-63.
59. Lopez-Garcia E, van Dam RM, Qi L, Hu FB. Coffee consumption and markers of inflammation and endothelial dysfunction in healthy and diabetic women. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 888-93.
60. Chrysohou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: the ATTICA study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 152-8.
61. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 1440-6.
62. Fouque D, Vennegoor M, ter Wee P, et al. EBPG Guideline on Nutrition. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (suppl 2): ii45-ii87.
63. Pupim LB, Flakoll PJ, Brouillette JR, Levenhagen DK, Hakim RM, Ikizler TA. Intradialytic parenteral nutrition improves protein and energy homeostasis in chronic hemodialysis patients. *J Clin Invest* 2002; 110: 483-92.
64. Pupim LB, Flakoll PJ, Ikizler TA. Nutritional supplementation acutely increases albumin fractional synthetic rate in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1920-6.
65. Biolo G, Ciocchi B, Bosutti A, Situlin R, Toigo G, Guarneri G. Pentoxifylline acutely reduces protein catabolism in chronically uremic patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1162-72.
66. Castaneda C, Gordon PL, Parker RC, Uhlin KL, Roubenoff R, Levey AS. Resistance training to reduce the malnutrition-inflammation complex syndrome of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 607-16.
67. Chang JW, Yang WS, Min WK, Lee SK, Park JS, Kim SB. Effects of simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein and serum albumin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1213-7.
68. Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL, et al. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int* 2002; 61: 297-304.
69. Stenvinkel P, Andersson P, Wang T, et al. Do ACE-inhibitors suppress tumour necrosis factor-alpha production in advanced chronic renal failure? *J Intern Med* 1999; 246: 503-7.
70. Schulman G, Wingard RL, Hutchison RL, Lawrence P, Hakim RM. The effects of recombinant human growth hormone and intradialytic parenteral nutrition in malnourished hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 527-34.
71. Trimarchi H, Muryan A, Campolo-Girard V, et al. Increased levels of Pro-BNP, Troponin T and Malnutrition Inflammatory Score levels in chronic hemodialysis patients with overt cardiovascular disease. *Nephron Clinical Practice* 2010; 117: c198-c205.