Nefrología al día

Sociedad Española de Nefrología

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y DIÁLISIS · HEMODIÁLISIS

ID ERD-023

Inflamación en Diálisis

Juan Jesus Carrero[1], **María Elena González García**[2]

[1] Karolinska Institutet. Estocolmo

[2] Hospital Universitario La Paz. Madrid

Actualizado el **5 de febrero de 2025**

Palabras clave: acceso vascular, adipocitoquina, anorexia, calcificación vascular depresión, catéter, clínica, diálisis, Diálisis peritoneal, disfunciones endocrinas, función endotelial, hábitos de vida, hemodiálisis, hormonas tiroideas, infecciones, interleukina, malnutrición, monitorización, mortalidad, nutrición, Obesidad, Palabras clave: inflamación, proteína C reactiva, síndrome malnutrición inflamación, terapia, testosterona, tratamiento

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Juan Jesus Carrero, María Elena González García. Inflamación en Diálisis. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). Nefrología al día [Internet]. ISSN: 2659-2606. 2025 Disponible en: https://nefrologiaaldia.org/articulo/inflamacion-en-dialisis/

CONTENIDO

Introducción 1
Causas de inflamación en la enfermedad renal crónica 2
Consecuencias de la inflamación en la enfermedad renal crónica 3
Inflamación y mortalidad 5
Monitorización de la inflamación en pacientes con ERC 6
Me didas de PCR y valores de referenci a en la ERC 6
Razones para medir PCR en la clínica 7
Índice Neutrófilo-Linfocitos 8
Opciones terapéuticas para disminuir la inflamación en la ERC 8
Evaluación de las comorbilidades existentes y de la técnica de diálisis 9
Intervención nutricional y de hábitos de vida 10
Tratamiento farmacológico 10
Conclusiones 11
Referencias bibliográficas 12

Introducción

El proceso inflamatorio debe entenderse como una respuesta sistémica compleja a agentes perniciosos. La inflamación es un mecanismo de defensa del organismo, que intenta eliminar o combatir dicho agente/estímulo e iniciar el proceso curativo. Así, aunque inicialmente la producción de citoquinas pro-inflamatorias tiene un efecto beneficioso para el organismo, su elevación crónica y sostenida se traduce en efectos perjudiciales, y este es el cuadro que parece estar presente en la enfermedad renal crónica (ERC).

La inflamación crónica se caracteriza por la presencia persistente de estímulos pro-inflamatorios, lo que termina produciendo destrucción celular y tisular, con los consiguientes efectos deletéreos en el organismo. En el caso de la insuficiencia renal crónica y sobre todo en estadios avanzados y durante la diálisis, las concentraciones sistémicas tanto de citoquinas proinflamatorias como antiinflamatorias se encuentran aumentadas. Las razones de esta elevación se deben tanto a la retención por descenso de la función renal como al aumento de su producción. En esta revisión, estudiaremos las causas y consecuencias de la inflamación en la diálisis, las razones para su monitorización en la clínica y opciones terapéuticas disponibles para disminuir las concentraciones séricas de marcadores inflamatorios en enfermos renales.

Causas de inflamación en la enfermedad renal crónica

Aunque las causas relacionadas con la inflamación urémica no han sido totalmente dilucidadas, son abundantes y variados los factores que se han relacionado con un aumento en la inflamación sistémica de estos pacientes. En primer lugar, no es de extrañar que las infecciones intercurrentes sean una de las principales causas de elevación de la proteína C reactiva (PCR) en los enfermos de diálisis [1]. Los agentes infecciosos estimulan la cascada de reacciones bioquímicas y biológicas que dan lugar a la respuesta inflamatoria. En concreto, microorganismos como Chlamydia pneumoniae, se han asociado con el estatus inflamatorio y la progresión de aterosclerosis en enfermos renales [2][3][4][5]. Igualmente, episodios de infección dental como la periodontitis también se han asociado con la elevación de los marcadores de inflamación sistémica de los pacientes en hemodiálisis [6] [7]. No es desaventurado postular que la cavidad bucal constituye un potencial foco inflamatorio en la uremia. Además, las restricciones dietéticas en la ERC, como la dieta baja en potasio y fosforo, pueden alterar la flora intestinal, favoreciendo la disbiosis intestinal (sobrecrecimiento bacteriano en el intestino) [8].

La propia disminución de la función renal parece estar asociada con la inflamación, e incluso cambios mínimos en la función renal residual (FRR) parecen influir en dicha “inflamación urémica”. De hecho, se ha demostrado que existe una fuerte relación entre la FRR, la inflamación sistémica y la hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI) en pacientes de diálisis [9]. La retención de citoquinas [10], toxinas urémicas [11], de productos avanzados de glicosilación (AGEs) [12] y de la oxidación proteica (AOPPs) [13] y otras moléculas pro-oxidantes [14] contribuyen, en un círculo vicioso, a facilitar un entorno pro-inflamatorio a medida que la tasa de filtración glomerular disminuye. Otros factores que parecen contribuir a este círculo vicioso son la hiperactividad simpática y/o la hipotonía del nervio vago [15].

Existen numerosos estudios relacionando la técnica de diálisis con la inflamación. La interacción de los monocitos circulantes con las membranas no biocompatibles [16], el contacto de la sangre circulante con soluciones de diálisis no estériles [16], el uso de agua no ultrapura [17] [17 [19], el exceso de transporte convectivo, y la frecuencia y duración de la diálisis [20][21], son factores contribuyentes al proceso inflamatorio. Sin embargo, no deben ser factores fundamentales en la iniciación de esta respuesta inflamatoria dado que los pacientes con ERC estadio 5 que aún no han iniciado tratamiento renal sustitutivo, ya presentan niveles muy elevados [22][23] [24]. La sobrehidratación, una complicación muy frecuente en la ERC, es otro causante del estado pro-inflamatorio, al facilitar la translocación bacteriana en pacientes con

edema intestinal severo [25]. Otra causa importante de inflamación en la población en diálisis son los pacientes portadores de injertos renales no funcionantes, que no han sido sometidos a trasplantectomía tras su retorno a hemodiálisis [26].

En la población general, la obesidad se asocia a un aumento de la actividad inflamatoria, existiendo una estrecha relación entre las adipocitoquinas y las citoquinas pro-inflamatorias, así como entre la grasa y el tejido muscular. De igual manera, tanto el depósito de grasa troncular [27], como al abdominal [28], se han asociado con un incremento de la inflamación sistémica en los pacientes en diálisis, debido en parte a la capacidad de los adipocitos (y de los macrófagos que se infiltran la grasa), de secretar interleucina-6 (IL-6) o Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF-α) a la circulación sistémica [29][30]. Mientras que la mayoría de las adipocitoquinas (como la leptina o visfatina) pueden tener efectos pro-inflamatorios, a la adiponectina se la han descrito propiedades antinflamatorias y sensibilizantes a la insulina [31][32][33][34][35]. Dado el impacto que la pérdida de función renal tiene sobre el aclaramiento de las adipoquinas, las consecuencias fisiopatológicas del desequilibrio de estas en ERC pueden ser mayores que en la población general.

Consecuencias de la inflamación en la enfermedad renal crónica

La naturaleza pleiotrópica de las citoquinas proinflamatorias afecta al desarrollo de diversas complicaciones concurrentes en la ERC, como el síndrome malnutrición-inflamación, la calcificación vascular o las alteraciones en el sistema endocrino (Figura 1).

El síndrome de desgaste proteico-energético (DPE) es un complejo síndrome metabólico de carácter multifactorial, tanto en sus causas como en sus consecuencias. El DPE se caracteriza por la presencia concurrente de pérdida de masa muscular (asociada o no a anorexia), pérdida de peso y/o masa grasa [36][37][38][39]. Este síndrome no es exclusivo de la ERC, sino que está presente en un amplio espectro de enfermedades en las que la inflamación crónica constituye un común denominador, como el VIH, la tuberculosis, la insuficiencia cardiaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el cáncer o la sepsis. La presencia de sobrepeso no excluye la ocurrencia del DPE en la ERC, que puede estar presente no solo en pacientes con índice de masa corporal (IMC) reducido (25 kg/m2) [40]. Entre los múltiples factores que pueden fomentar el DPE, la inflamación juega un papel fundamental: a medida que los niveles de IL-6 y TNF-α aumentan en los enfermos de diálisis, el apetito empeora [41][42]. La masa muscular esta inversamente correlacionada tanto con la IL-6 como con la PCR en los pacientes en HD, incluso tras corregir por edad y sexo [41]. La activación de citoquinas durante la diálisis también se ha asociado con un aumento en el catabolismo proteico del músculo [43][44]. Además, la visfatina se ha asociado al desarrollo de anorexia en estos pacientes [45]. Otros mecanismos adicionales por los que la inflamación puede inducir pérdida de masa muscular en los pacientes con ERC son (Figura 1): el aumento de resistencia a la insulina, la activación de la vía de la ATP-ubiquitina proteolítica, el aumento del gasto calórico y la anorexia [37][46].

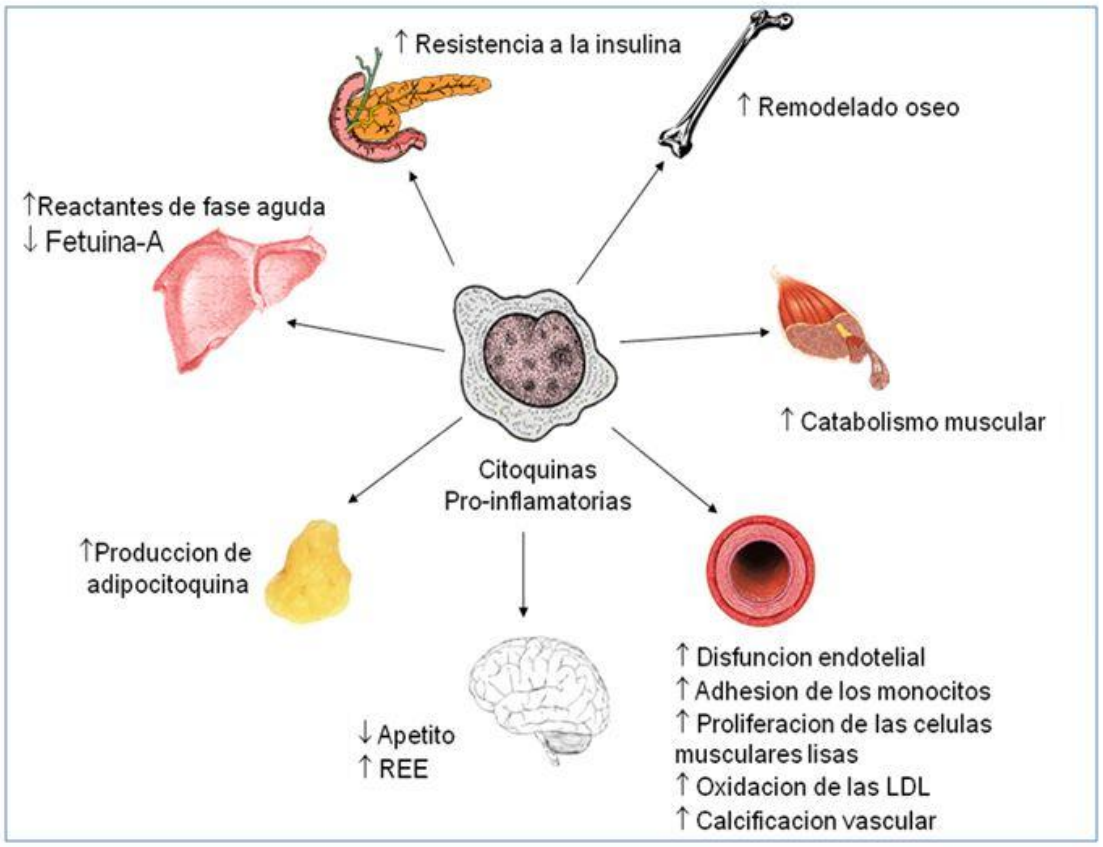
La calcificación vascular puede también interpretarse, al menos en parte, como una consecuencia de la inflamación sistémica. De hecho, el TNF-α induce la mineralización de las células vasculares, y en estudios in vitro de co-cultivos de células vasculares con monocitos y/o

macrófagos (fuente de la mayor parte de las citoquinas), se ha observado cómo dicha mineralización se ve acelerada [47]. Mediadores de la calcificación ósea y vascular como la osteoprotegerina y fetuina-A se asocian al estado inflamatorio de los enfermos en diálisis y predicen el riesgo de mortalidad únicamente en presencia de una inflamación sistémica de base [47][48][49][50][51]. La osteoprotegerina aumenta la síntesis de moléculas de adhesión en el endotelio [52] y las citoquinas pro-inflamatorias inhiben los niveles circulantes de fetuina-A en ERC [53][54]. El depósito de cristales de fosfato cálcico en la íntima arterial (proceso sine qua non de la calcificación) interactúa con los macrófagos activados, induciendo un estado pro-inflamatorio mediante la vía de la proteína C-quinasa y la MAP-quinasa [55]. Todo esto puede implicar que la inflamación sea causa y a la vez consecuencia de la calcificación vascular en un círculo vicioso.

La enfermedad cardiovascular constituye otra importante consecuencia de la inflamación existente en los pacientes en diálisis, aumentando el riesgo existente en estos pacientes debido a la sobrecarga de líquidos debido a la enfermedad renal preexistente, así como los cambios fisiopatológicos que ocurren en la vasculatura de pacientes con ERC [56]. La inflamación actúa como un catalizador para el desarrollo de insuficiencia cardíaca y acelera la progresión de la enfermedad arterial central y periférica, especialmente el inicio y la progresión de la aterosclerosis [57]. Además, la fibrosis miocárdica y la reducción de la compliance del ventrículo izquierdo pueden hacer que los pacientes en diálisis (sobre todo en hemodiálisis) sean más susceptibles a la hipotensión y al edema pulmonar agudo. La alteración de la autorregulación y la deposición de sustancias anormales en las paredes vasculares contribuyen a una mayor rigidez arterial, lo que agrava aún más la carga cardíaca y aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares adversos. En el contexto de la hemodiálisis, la fluctuación de líquidos y electrolitos durante las sesiones de diálisis puede exacerbar la inestabilidad cardiovascular. La hipotensión intradiálisis, por ejemplo, puede desencadenar episodios de isquemia miocárdica y empeorar el daño cardíaco existente.

El riñón es uno de los principales moduladores de la función endocrina y una importante diana para numerosas hormonas. Por ello, el estado urémico se asocia con alteraciones en la síntesis o funcionamiento de diversos sistemas hormonales. Este desequilibrio hormonal puede verse agravado por un estado de inflamación persistente. En la ERC existe una resistencia a la acción anabólica de la hormona de crecimiento (GH), afectando al desarrollo corporal en niños y a la pérdida de fuerza y masa muscular en adultos. Se ha demostrado que la resistencia a dosis farmacológicas de GH en enfermos en HD se debe al estado inflamatorio más que a la uremia de por sí [58]. La inflamación persistente podría ser también una de las causas de síndrome de la trioodotironina (T3) baja y del hipotiroidismo subclínico, ambos cuadros cínicos tan frecuentes en los pacientes con ERC [59][60]. Los niveles reducidos de T3 están fuertemente relacionados con marcadores sistémicos de inflamación y constituyen un predictor independiente de mortalidad, tanto en pacientes con ERC estadio 5 [60] como en pacientes en diálisis [61]. Por último, aproximadamente el 50% de los varones con ERCA presentan deficiencia de testosterona, que se encuentra íntimamente relacionada con la inflamación sistémica y se asocia a un aumento del riesgo de mortalidad [62].

Figura 1: Consecuencias de la Inflamación en la Enfermedad Renal Crónica



Inflamación y mortalidad

Estudios prospectivos en HD [24][63][64][65][66][67], DP [68][69][70] y en pacientes trasplantados de riñón [71] demuestran que una simple medición de mediadores inflamatorios es capaz de predecir, de manera independiente, la mortalidad de los pacientes. Igualmente, resultados americanos de la base de datos MDRD sugieren que una PCR=3 mg/L en presencia de hipoalbuminemia también es un importante predictor de mortalidad en estadios iniciales de la ERC [72]. La inflamación sistémica es también un importante factor predictor de la muerte súbita en la ERCA [73]. Sin embargo, complicando este escenario aún más, debemos reconocer que existe una alta variabilidad intra e inter-individuo de los mediadores inflamatorios, sobre todo de los inespecíficos como es la PCR [74][75]. Esta variabilidad parece aún mayor en los pacientes con ERC, debido a que factores urémicos y el estímulo intermitente de la diálisis influyen tanto en su producción como en su aclaramiento [76][77][78]. Mientras que la disminución de la función renal, la existencia de comorbilidades, el DPE y el propio entorno urémico (estrés oxidativo, acumulación de productos finales de la glucosilacion avanzada, etc.) afectan a la variabilidad inter-individual [78], la variación intra-individual se ve más influida por los diferentes eventos concurrentes (infecciones, complicaciones agudas, cirugías, etc.), el tipo de acceso vascular, las membranas bio-incompatibles, la retrofiltración con agua no ultrapura, las endotoxinas y la diálisis intermitente [22][79][80][81]. El estado de hidrata-

ción, influido por las diálisis intermitentes, la ingesta de líquidos y la FRR, también se asocia a este fenómeno [82]. Diversos estudios longitudinales (incluyendo varias medidas de marcadores inflamatorios en el tiempo) han demostrado que la mediana (y media) de los niveles de PCR en los pacientes de HD es mejor marcador pronóstico que un valor de PCR puntual [79] [83]. Esto sugiere que la monitorización frecuente de la respuesta inflamatoria en la clínica puede ser de utilidad para el seguimiento del paciente. Los pacientes con una elevación persistente de la PCR en un corto periodo de tiempo (3 meses) tienen un peor pronóstico, que aquellos que presentan valores persistentemente bajos o elevaciones puntuales [84].

Monitorización de la inflamación en pacientes con ERC

A la hora de recomendar la monitorización de los niveles inflamatorios en enfermos de diálisis debemos reflexionar sobre por qué es necesario medir marcadores de inflamación a nivel clínico y si estas mediciones pueden mejorar el diagnóstico y pronóstico de nuestros pacientes. Dado que hasta la fecha no existen estudios randomizados con marcadores de inflamación como principal objetivo ni tampoco análisis de coste-efectividad, las siguientes recomendaciones para la monitorización de la inflamación en la ERC no están basadas en la evidencia y constituyen la opinión profesional de los autores.

Medidas de PCR y valores de referencia en la ERC

De todos los reactantes de fase aguda y marcadores de inflamación vascular del plasma, la PCR es el marcador de riesgo cardiovascular más utilizado, gracias a su reproducibilidad, bajo coste y disponibilidad en la clínica. La PCR es un subproducto bioquímico inespecífico, producido por los hepatocitos como respuesta a niveles elevados de IL-6, que aumenta rápidamente tras un estímulo inflamatorio. Aunque hasta la fecha carecemos de valores de referencia para la PCR en pacientes con ERC, sí parece claro que los niveles de PCR suelen, por lo general, estar por debajo del límite de 3 mg/l de la población general. Los pacientes en diálisis en Europa suelen tener una PCR media de 7–8 mg/L y una mediana de 4–5 mg/L, algo menor que en EE. UU. [9][85][86][87][88][89]. Hallazgos similares se han observado en pacientes con ERC en estadios 3-5. Según el estudio NHANES, alrededor del 50% de los pacientes con un aclaramiento renal entre 15-60 ml/min tienen unos niveles de PCR >2,1 mg/L. Los pacientes diabéticos generalmente tienen unas concentraciones séricas de PCR ligeramente mayores (media 10 mg/L) que los no diabéticos [90]. Con base en esta literatura precedente, diversos autores han sugerido un punto de corte pragmático para los niveles de PCR en los pacientes en diálisis en torno a los 5 mg/L. Sin embargo, este punto de corte no está consensuado por ninguna guía clínica y dadas las diferencias étnicas y culturales de muchos países, no es extrapolable a todas las poblaciones de diálisis (Tabla 1)

Tabla 1 : monitorización de la PCR (Proteína C Reactiva)

▪ PCR 5-50 mg/l (elevación lenta o PCR persistentemente elevada):
▪ Injerto renal no funcionante
▪ Infección silente "encapsulada" de la FAV
▪ Uropatía obstructiva
▪ Émbolos de colesterol
▪ Enfermedad arterial periférica
▪ Isquemia cardiaca silente
▪ Insuficiencia cardiaca congestiva
▪ Ulceras isquémicas, arteriales o venosas
▪ Enfermedad inflamatoria intestinal
▪ Inflamación periodontal
▪ Artritis
▪ Hepatitis
▪ Cirugía reciente
▪ PCR > 50 mg/l (Infección aguda)
▪ Sepsis
▪ Endocarditis, discitis, osteomielitis.
▪ Vasculitis
▪ Cáncer (recaída o de novo)

Razones para medir PCR en la clínica

A nivel de la unidad de diálisis (monitorización de la inflamación a largo plazo), la monitorización mensual de PCR en los pacientes puede ayudar a controlar la presencia de contaminaciones en el agua o líquido de diálisis, control del estado del acceso vascular, y optimización de los protocolos y dosis de diálisis. Desde un punto de vista preventivo, sin embargo, la monitorización de PCR no debe ser una alternativa sino un complemento más en el juicio clínico. Razones adicionales para medir la PCR pueden ser la motivación del paciente para mejorar su estilo de vida o el cumplimiento de sus prescripciones médicas.

A nivel individual, la monitorización frecuente de la inflamación (monitorización a corto plazo) puede contribuir a identificar complicaciones subyacentes que requieran rápido tratamiento. En esta monitorización a corto plazo, los pacientes más interesantes son quizás aquellos que presentan una persistente elevación de los niveles de PCR entre 5-50 mg/L. A estos pacientes, debería realizárseles un estudio clínico exhaustivo, independientemente de la existencia o no de sintomatología, para valorar las posibles causas de dicha inflamación. Asimismo, es recomendable una segunda determinación de la PCR dos semanas después del primer resultado para descartar procesos transitorios y reducir la variabilidad biológica de la PCR. Aquellos pa-

cientes que presentan una rápida elevación de la PCR a valores > 50 mg/L deberían ser estudiados en profundidad para detectar la existencia de quizás una infección activa o de procesos clínicos similares (cáncer o vasculitis).

Índice Neutrófilo-Linfocitos

Los neutrófilos y los monocitos son las células más importantes en la respuesta inmunológica innata que se activan en respuesta al contacto prolongado con membranas biológicamente incompatibles y coordinan la respuesta inmunológica a través de la producción de citocinas y quimiocinas al reconocer patógenos o tejidos dañados junto con las células natural killer (NK) [91]. Por lo tanto, los cambios en el número de neutrófilos y células NK pueden indicar anomalías en el sistema inmunológico del cuerpo, relacionadas con el tipo de membrana biológicamente incompatible y el método de diálisis [92]. Pacientes en diálisis con inflamación crónica también presentan disfunción de los linfocitos T, con existencia frecuentemente de linfopenia y/o una activación mantenida de los linfocitos restantes con aumento de la fabricación de citoquinas pro-inflamatorias [93][94].

El índice neutrófilo-linfocito (NLR, por sus siglas en inglés) es uno de los biomarcadores más sensible y específico del estado inflamatorio en pacientes con ERC [95]. Dos estudios clínicos publicados en 2020 demostraron que el NLR es un predictor de mortalidad por todas las causas y de mortalidad cardiovascular en pacientes con ERC, y que un NLR más alto indica un riesgo aumentado de mortalidad [96][97].

Opciones terapéuticas para disminuir la inflamación en la ERC

Dado que hasta la fecha no existen estudios clínicos de intervención sobre el impacto que el descenso de la inflamación tiene sobre el pronóstico de los pacientes, las recomendaciones que sugerimos a continuación son específicas de cada paciente y principalmente tratan de la identificación y tratamiento de las causas que desencadenan la elevación de la respuesta inflamatoria.

Las opciones terapéuticas que actualmente existen para los enfermos de diálisis pueden clasificarse en 4 categorías (Figura 2): 1) Tratamiento de las comorbilidades preexistentes; 2) Evaluación de posibles causas proinflamatorias relacionadas con la diálisis; 3) Intervención nutricional y modificación de hábitos de vida y 4) Tratamiento farmacológico.



Evaluación de las comorbilidades existentes y de la técnica de diálisis

Antes de iniciar cualquier tratamiento farmacológico, es fundamental evaluar y tratar patologías concurrentes, incluidas las posibles complicaciones infecciosas, que pudiesen contribuir a la inflamación, alguna de las cuales hemos discutido con más detalle anteriormente. Por ejemplo, la sobrecarga de volumen puede producir una translocación bacteriana o de endotoxinas que active el sistema inmune y aumente la producción de citoquinas [98]. También es necesario considerar a la técnica de diálisis como un potencial foco de inflamación. Por ejemplo, los catéteres de diálisis pueden contribuir a incrementar la inflamación, independientemente que estén infectados o no [99], por lo que se debe evitar su uso siempre que sea posible. Aunque el supuesto potencial pro-inflamatorio de la HD y la DP nunca ha sido estudiado en un ensayo clínico aleatorizado, estudios observacionales han mostrado que, en comparación con la DP, un año de terapia de HD se asocia con una menor inflamación [100]. Además, los altos transportadores de diálisis peritoneal parecen estar más inflamados que los bajos transportadores [100][101]. La heparina posee propiedades anti-inflamatorias y dado que un estudio sugirió que el uso intraperitoneal de la misma disminuye los niveles de PCR en los pacientes de DP [102], el potencial antiinflamatorio de este tratamiento debería ser estudiado en más profundidad. La hemodiafiltración on-line disminuye los niveles de IL-6 más que la diálisis convencional, por lo que la modalidad de diálisis es también importante [103] [104]. Por

último, la diálisis corta diaria, comparada con la HD convencional, se asocia no solo a un mejor manejo del estado hídrico corporal y a una disminución de la HVI, sino también de los factores inflamatorios.

Intervención nutricional y de hábitos de vida

Mediante estas medidas inespecíficas podemos mejorar el estado nutricional e inflamatorio de los pacientes. Por ejemplo, la dieta mediterránea, ajustada a las necesidades especiales de los pacientes renales, parece asociarse a una disminución de la inflamación y a un descenso del riesgo cardiovascular y de la morbi-mortalidad [106] [107].

El ejercicio físico redujo la inflamación y mejoró el estado nutricional en pacientes con ERC estadio 3-4 [109][110]. Diversos estudios también sugieren que los ácidos grasos omega-3 (conocidos como aceite de pescado) tienen un efecto beneficioso sobre la respuesta inflamatoria en HD [111]. Un estudio caso-control, randomizado, realizado en 70 pacientes en HD [112] mostró que la suplementación con gamma-tocoferol y ácido decosahexaenoico disminuía la inflamación en estos pacientes. Otras posibilidades incluyen la suplementación nutricional con genisteína [113] (una isoflavona de la soja) y antocianinas [114].

Tratamiento farmacológico

Fármacos inespecíficos

Existen varios fármacos que poseen, además de su acción principal, propiedades inmunomoduladoras (efectos pleiotrópicos). Las estatinas y fibratos, por ejemplo, han atraído considerable interés en los últimos años [115]. En el estudio 4D, se observó un menor aumento de los niveles de PCR en los pacientes diabéticos en tratamiento con atorvastatina respecto al grupo tratado con placebo [116]. En el estudio AURORA, se observó un descenso, estadísticamente significativo en los niveles de PCR en el grupo de pacientes tratados con rosuvastatina [116]. El tratamiento con colecalciferol fue capaz de reducir los niveles de citoquinas circulantes, incluidas la IL-8, IL-6 y el TNF-α [117]. En un estudio prospectivo con 158 pacientes en HD, se demostró que la suplementación con colecalciferol no solo aumentaba los niveles séricos de 25(OH)D y 1,25(OH)2D, sino que también reducía los niveles de PCR [118]. El Sevelamer se asocia con un efecto pleiotrópico antinflamatorio: En un estudio controlado de 8 semanas se observó un aumento de la concentración sérica de fetuina-A, mejorando la disfunción endotelial y reduciendo los niveles de PCR en los pacientes con ERC estadio 4 [119]. La pentoxifilina, un inhibidor no específico de la fosfodiesterasa con propiedades antinflamatorias, no solo parece reducir la proteinuria sino también reducir la progresión de la insuficiencia renal [120]. Debido a la ausencia de métodos de diálisis efectivos para eliminar las toxinas urémicas unidas a proteínas, se están investigando diversas estrategias dietéticas para abordar la generación intestinal de estos compuestos dañinos, basados en la idea de que modificar tanto el contenido como la frecuencia de las comidas, junto con la selección de fuentes específicas de proteínas, que pueden desempeñar un papel importante en la reducción de la inflamación. Actualmente, la metformina es un fármaco oral en estudio como tratamiento para la inflamación, independientemente de sus efectos sobre el metabolismo de la glucosa [121][122].

Fármacos específicos

El uso de terapias anti-inflamatorias específicas (estrategias anti-citoquinas) está ganando mucho interés en el campo de enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide. Sin embargo, se ha especulado sobre posibles riesgos asociados a este tipo de terapias, ya que se basan en el bloqueo de sistemas fisiológicos que se supone son piezas claves en el sistema inmune. Así, por ejemplo, algunos estudios en enfermos no-renales han asociado uso de este tipo de terapias a un aumento de la incidencia de infecciones [123]. En los pacientes en HD, la seguridad y eficacia de los anti-TNF (en concreto, del etanercept) ha sido estudiada en dos trabajos. En el primero, tras tratar durante 3 meses a 6 pacientes en HD (con niveles normales de albumina y PCR) con 25 mg de etanercept subcutáneo 2 veces por semana durante tres meses, no se registraron efectos secundarios durante el seguimiento inicial, ni tampoco durante los 6 meses posteriores [124]. Además, se observó que la farmacocinética del fármaco era similar a la de los pacientes con función renal normal [124]. En el segundo trabajo, 10 pacientes en HD (con niveles elevados de albumina y PCR) fueron randomizados a tratamiento con etanercept o placebo durante más de 7 meses, tampoco registrándose efectos adversos [125]. Otro estudio, también de diseño randomizado y controlado probó la eficacia de la administración de un antagonista recombinante del receptor de la IL-1 (anakinra) en la reducción de parámetros inflamatorios y mejora del estatus nutricional [126]. Un total de 14 pacientes (randomizados a placebo o anakinra durante 4 semanas) completaron el estudio, observando una reducción significativa de los niveles de PCR e IL-6 en el grupo tratado con anakinra. Fue interesante observar que los niveles de pre-albumina también mejoraron considerablemente en el grupo tratado [127]. El estudio ACTION fue un ensayo piloto, randomizado, multicéntrico con 80 pacientes en HD randomizados 1:1 a recibir placebo frente anakinra 100 mg durante 24 semanas, con un periodo de seguimiento posterior de 2 años, en el que se objetivó una mejoría de la inflamación (medida mediante PCR) con menor incidencia de eventos adversos (incluidos infecciones y linfopenias) en el grupo de tratamiento frente al placebo [128]. En conclusión, aunque la evidencia presente muestra efectos positivos a corto plazo, aún queda por estudiar la seguridad de estos tratamientos a más largo plazo y su posible impacto en mejorar el pronóstico y supervivencia de los pacientes.

Conclusiones

La inflamación sistémica es una característica clínica habitual en los pacientes en diálisis. Esta inflamación es multifactorial en su origen, relacionándose entre otros con la pérdida de la función renal, las comorbilidades o el procedimiento de la diálisis. Las consecuencias de la inflamación tocan a un amplio abanico de procesos fisiopatológicos, como el síndrome malnutrición-inflamación, la calcificación vascular y disfunción endotelial, la resistencia a la insulina o la depresión. La PCR y el índice neutrófilo-linfocito son los marcadores inflamatorios más habitualmente utilizados a nivel clínico, y su monitorización frecuente puede ser un complemento importante en el seguimiento de los pacientes para el diagnóstico y tratamiento de cuadros patológicos subyacentes (como infecciones, uropatías, alteraciones cardiovasculares) o problemas con la técnica de diálisis (como contaminaciones de catéteres o de agua de dializado). Los primeros pequeños estudios randomizados controlados a corto plazo con terapias farma-

cológicas, como la metformina o anticitoquina-específicas demuestran, hasta la fecha, la ausencia de efectos adversos y cierta efectividad en la reducción de la inflamación en los enfermos de diálisis.

Referencias bibliográficas

1. van Tellingen A, Grooteman MPC, Schoorl M, et al. Intercurrent clinical events are predicitive of plasma C-reactive protein levels in hemodialysis patients. Kidney Int 2002; 62: 632-638.

2. Stenvinkel P, Heimburger O, Jogestrand T. Elevated interleukin-6 predicts progressive carotid artery atherosclerosis in dialysis patients: association with Chlamydia pneumoniae seropositivity. Am J Kidney Dis 2002; 39: 274-282.

3. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Chlamydia pneumoniae, overall and cardiovascular mortality in end-stage renal disease (ESRD). Kidney Int 2003; 64: 579-584.

4. Kato A, Takita T, Furuhashi M, et al. Association between seroprevalence of anti-chlamydial antibodies and long-term cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients. Atherosclerosis 2006; 188: 120-125.

5. Kim DK, Kim HJ, Han SH, et al. Chlamydia pneumoniae accompanied by inflammation is associated with the progression of atherosclerosis in CAPD patients: a prospective study for 3 years. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 1011-1018.

6. Chen LP, Chiang CK, Chan CP, et al. Does periodontitis reflect inflammation and malnutrition status in hemodialysis patients? Am J Kidney Dis 2006; 47: 815-822.

7. Buhlin K, Barany P, Heimburger O, et al. Oral health and pro-inflammatory status in end-stage renal disease patients. Oral health & preventive dentistry 2007; 5: 235-244.

8. Lau WL, Kalantar-Zadeh K, Vaziri ND. The Gut as a Source of Inflammation in Chronic Kidney Disease. Nephron. 2015; 130:92–98. [PubMed: 25967288]

9. Wang AY, Sea MM, Tang N, et al. Resting energy expenditure and subsequent mortality risk in peritoneal dialysis patients. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 3134-3143.

10. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, et al. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia–the good, the bad, and the ugly. Kidney Int 2005; 67: 1216-1233.

11. Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. Nephrol Dial Transplant. 2018 Oct 1;33(suppl_3):iii35-iii40. doi: 10.1093/ndt/gfy175

12. Suliman M, Heimburger O, Barany P, et al. Plasma pentosidine is associated with inflammation and malnutrition in end-stage renal disease patients starting on dialysis therapy. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 1614-1622.

13. Gonzalez E, Bajo MA, Carrero JJ, Lindholm B, Grande C, Sánchez-Villanueva R, Del Peso G, Díaz-Almirón M, Iglesias P, Díez JJ, Selgas R. An Increase of Plasma Advanced Oxidation Protein Products Levels Is Associated with Cardiovascular Risk in Incident Peritoneal Dialysis Patients: A Pilot Study. Oxid Med Cell Longev. 2015;2015:219569. doi: 10.1155/2015/219569.

14. Dounousi E, Papavasiliou E, Makedou A, et al. Oxidative stress is progressively enhanced with advancing stages of CKD. Am J Kidney Dis 2006; 48: 752-760.

15. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. Nature 2000; 405: 458-462.

16. Memoli B, Minutolo R, Bisesti V, et al. Changes of serum albumin and C-reactive protein are related to changes of interleukin-6 release by peripheral blood mononuclear cells in hemodialysis patients treated with different membranes. Am J Kidney Dis 2002; 39: 266-273.

17. Schindler R, Beck W, Deppisch R, et al. Short bacterial DNA fragments: detection in dialysate and induction of cytokines. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 3207-3214.

18. Arizono K, Nomura K, Motoyama T, et al. Use of ultrapure dialysate in reduction of chronic inflammation during hemodialysis. Blood Purif 2004; 22 Suppl 2: 26-29.

19. Schiffl H, Lang SM, Stratakis D, et al. Effects of ultrapure dialysis fluid on nutritional status and inflammatory parameters. Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 1863-1869.

20. Bossola M, Sanguinetti M, Scribano D, et al. Circulating bacterial-derived DNA fragments and markers of inflammation in chronic hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 379-385.

21. Ayus JC, Mizani MR, Achinger SG, et al. Effects of short daily versus conventional hemodialysis on left ventricular hypertrophy and inflammatory markers: a prospective, controlled study. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 2778-2788.

22. Panichi V, Rizza GM, Taccola D, et al. C-reactive protein in patients on chronic hemodialysis with different techniques and different membranes. Biomed Pharmacother 2006; 60: 14-17.

23. Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, et al. Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both hemodialysis and pre-dialysis patients with chronic kidney disease. Kidney Int 2010; 77: 550-556.

24. Stenvinkel P, Heimburger O, Paultre F, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. Kidney Int 1999; 55: 1899-1911.

25. Enia G, Mallamaci F, Benedetto FA, et al. Long-term CAPD patients are volume expanded and display more severe left ventricular hypertrophy than haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 1459-1464.

26. Lopez-Gomez JM, Perez-flores I, jofre R , Carretero D, Rodriguez-benitez P, Villaverde M, Perez Garcia R, Nassar G, Niembro E, Ayus JC. Presence of a Failed Kidney Transplant in Patients Who Are on Hemodialysis Is Associated with Chronic Inflammatory State and Erythropoietin Resistance. J Am Soc Nephrol 2004;15: 2494-2501.

27. Axelsson J, Qureshi AR, Suliman ME, et al. Truncal fat mass as a contributor to inflammation in end-stage renal disease. Am J Clin Nutr 2004; 80: 1222-1229.

28. Cordeiro AC, Qureshi AR, Stenvinkel P, et al. Abdominal fat deposition is associated with increased inflammation, protein-energy wasting and worse outcome in patients undergoing haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 562-568.

29. Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. J Clin Invest 2003; 112: 1796-1808.

30. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. J Clin Invest 2003; 112: 1785-1788.

31. Carrero JJ, Cordeiro AC, Lindholm B, et al. The emerging pleiotrophic role of adipokines in the uremic phenotype. Current opinion in nephrology and hypertension 2010; 19: 37-42.

32. Yamamoto T, Carrero JJ, Lindholm B, et al. Leptin and uremic protein-energy wasting–the axis of eating. Semin Dial 2009; 22: 387-390.

33. Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. Mol Cell Endocrinol 2010; 314: 1-16.

34. Markaki A, Grammatikopoulou MG, Venihaki M, Kyriazis J, Perakis K, Stylianou K. Associations of adiponectin and leptin levels with protein-energy wasting, in end stage renal disease patients. Endocrinol Nutr. 2016 Nov;63(9):449-457. doi: 10.1016/j.endonu.2016.07.003.

35. Díez JJ, Bossola M, Fernández-Reyes MJ, Di Stasio E, Tazza L, Luciani G, Codoceo R, Iglesias P, Rodríguez A, González E, Selgas R. Relationship between leptin and all-cause and cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients. Nefrologia. 2011;31(2):206-12. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2010.Dec.10629.

36. Stenvinkel P, Heimburger O, Lindholm B. Wasting, but not malnutrition, predicts cardiovascular mortality in end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 2181-2183.

37. Avesani CM, Carrero JJ, Axelson J, et al. Inflammation and wasting in chronic kidney disease: partners in crime. Kidney international 2006; 70: S8-S13.

38. Fouque, D, Kalantar-Zadeh, K, Kopple, J, et al. (2008) A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. Kidney Int 73, 391–398

39. Gracia-Iguacel C, González-Parra E, Barril-Cuadrado G, Sánchez R, Egido J, Ortiz-Arduán A, Carrero JJ. Defining protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: prevalence and clinical implications. Nefrologia. 2014;34(4):507-19. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2014.Apr.12522.

40. Honda H, Qureshi AR, Axelsson J, et al. Obese sarcopenia in patients with end-stage renal disease is associated with inflammation and increased mortality. Am J Clin Nutr 2007; 86: 633-638.

41. Carrero JJ, Qureshi AR, Axelsson J, et al. Comparison of nutritional and inflammatory markers in dialysis patients with reduced appetite. Am J Clin Nutr 2007; 85: 695-701.

42. Kalantar-Zadeh K, Block G, McAllister CJ, et al. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. Am J Clin Nutr 2004; 80: 299-307.

43. Raj DS, Dominic EA, Pai A, et al. Skeletal muscle, cytokines, and oxidative stress in end-stage renal disease. Kidney Int 2005; 68: 2338-2344.

44. Garibotto G, Sofia A, Procopio V, et al. Peripheral tissue release of interleukin-6 in patients with chronic kidney diseases: effects of end-stage renal disease and microinflammatory state. Kidney Int 2006; 70: 384-390.

45. Carrero JJ, Witasp A, Stenvinkel P, et al. Visfatin is increased in chronic kidney disease patients with poor appetite and correlates negatively with fasting serum amino acids and triglyceride levels. Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 901-906.

46. Carrero JJ, Aguilera A, Stenvinkel P, et al. Appetite disorders in uremia. J Ren Nutr 2008; 18: 107-113.

47. Tintut Y, Patel J, Territo M, et al. Monocyte/macrophage regulation of vascular calcification in vitro. Circulation 2002; 105: 650-655.

48. Morena M, Terrier N, Jaussent I, et al. Plasma osteoprotegerin is associated with mortality in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 262-270.

49. Matsubara K, Stenvinkel P, Qureshi AR, et al. Inflammation modifies the association of osteoprotegerin with mortality in chronic kidney disease. Journal of nephrology 2009; 22: 774-782.

50. Stenvinkel P, Wang K, Qureshi AR, et al. Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: Impact of variations in the gene encoding fetuin. Kidney Int 2005; 67: 2383-2392.

51. Metry G, Stenvinkel P, Qureshi AR, et al. Low serum fetuin-A concentration predicts poor outcome only in the presence of inflammation in prevalent haemodialysis patients. Eur J Clin Invest 2008; 38: 804-811.

52. Mangan SH, Campenhout AV, Rush C, et al. Osteoprotegerin upregulates endothelial cell adhesion molecule response to tumor necrosis factor-alpha associated with induction of angiopoietin-2. Cardiovascular research 2007; 76: 494-505.

53. Gangneux C, Daveau M, Hiron M, et al. The inflammation-induced down-regulation of plasma Fetuin-A (alpha2HS-Glycoprotein) in liver results from the loss of interaction between long C/EBP isoforms at two neighbouring binding sites. Nucleic acids research 2003; 31: 5957-5970.

54. Moe SM, Chen NX. Inflammation and vascular calcification. Blood Purif 2005; 23: 64-71.

55. Nadra I, Mason JC, Philippidis P, et al. Proinflammatory activation of macrophages by basic calcium phosphate crystals via protein kinase C and MAP kinase pathways: a vicious cycle of inflammation and arterial calcification? Circ Res 2005; 96: 1248-1256.

56. Wang Y, Gao L. Inflammation and Cardiovascular Disease Associated with Hemodialysis for End-Stage Renal Disease. Front Pharmacol. 2022 Feb 10; 13:800950. doi: 10.3389/fphar.2022.800950

57. Johansen, K. L, Garimella, P. S., Hicks, C. W., Kalra, P. A., Kelly, D. M., Martens, S., et al. (2021). Central and Peripheral Arterial Diseases in Chronic Kidney Disease: Conclusions from a kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 100 (1), 35–48. doi: 10.1016/j.kint.2021.04.029

58. Garibotto G, Russo R, Sofia A, et al. Effects of uremia and inflammation on growth hormone resistance in patients with chronic kidney diseases. Kidney Int 2008; 74: 937-945.

59. Zoccali C, Tripepi G, Cutrupi S, et al. Low triiodothyronine: a new facet of inflammation in end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 2789-2795.

60. Carrero JJ, Qureshi AR, Axelsson J, et al. Clinical and biochemical implications of low thyroid hormone levels (total and free forms) in euthyroid patients with chronic kidney disease. J Intern Med 2007; 262: 690-701.

61. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Low triiodothyronine and survival in end-stage renal disease. Kidney Int 2006; 70: 523-528.

62. Carrero JJ, Qureshi AR, Parini P, et al. Low serum testosterone increases mortality risk among male dialysis patients. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 613-620.

63. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, et al. C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2000; 35(3): 469-476.

64. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. Kidney Int 1999; 55: 648-658.

65. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, et al. Serum C-reactive (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. Nephrol Dial Transpl 1999; 14: 1956-1960.

66. Bologa RM, Levine DM, Parker TS, et al. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1998; 32: 107-114.

67. Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC, et al. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 2002; 13 Suppl 1: S28-36.

68. Noh H, Lee SW, Kang SW, et al. Serum C-reactive protein: a predictor of mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. Nephrol Dial Transpl 1998; 18: 387-394.

69. Ducloux D, Bresson-Vautrin C, Kribs M, et al. C-reactive protein and cardiovascular disease in peritoneal dialysis patients. Kidney Int 2002; 62: 1417-1422.

70. Wang A, Woo J, Wai Kei C, et al. Is a single time-point C-reactive protein predictive of outcome in peritoneal dialysis patients? J Am Soc Nephrol 2003; 14: 1871-1879.

71. Varagunam M, Finney H, Trevitt R, et al. Pretransplantation levels of C-reactive protein predict all-cause and cardiovascular mortality, but not graft outcome, in kidney transplant recipients. Am J Kidney Dis 2004; 43: 502-507.

72. Menon V, Greene T, Wang X, et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. Kidney Int 2005; 68: 766-772.

73. Parekh RS, Plantinga LC, Kao WH, et al. The association of sudden cardiac death with inflammation and other traditional risk factors. Kidney Int 2008.

74. Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. Clin Chem 1997; 43: 52-58.

75. Ockene IS, Matthews CE, Rifai N, et al. Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adults. Clin Chem 2001; 47: 444-450.

76. Kaysen GA, Dubin JA, Muller HG, et al. The acute-phase response varies with time and predicts serum albumin levels in hemodialysis patients. The HEMO Study Group. Kidney Int 2000; 58: 346-352.

77. van Tellingen A, Grooteman MP, Schoorl M, et al. Intercurrent clinical events are predictive of plasma C-reactive protein levels in hemodialysis patients. Kidney Int 2002; 62: 632-638.

78. 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: 244-253.

79. Snaedal S, Heimburger 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: 1024-1033.

80. Stigant CE, Djurdjev O, Levin A. C-reactive protein levels in patients on maintenance hemodialysis: reliability and reflection on the utility of single measurements. Int Urol Nephrol 2005; 37: 133-140.

81. Korevaar JC, van Manen JG, Dekker FW, et al. Effect of an increase in C-reactive protein level during a hemodialysis session on mortality. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 2916-2922.

82. Ortega O, Rodriguez I, Gracia C, et al. Strict volume control and longitudinal changes in cardiac biomarker levels in hemodialysis patients. Nephron Clin Pract 2009; 113: c96-103.

83. Rao M, Guo D, Perianayagam MC, et al. Plasma interleukin-6 predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2005; 45: 324-333.

84. Meuwese CL, Snaedal S, Halbesma N, et al. Trimestral variations of C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor-{alpha} are similarly associated with survival in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2011; 26: 1313-1318.

85. Nascimento MM, Pecoits-Filho R, Qureshi AR, et al. The prognostic impact of fluctuating levels of C-reactive protein in Brazilian haemodialysis patients: a prospective study. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 2803-2809.

86. Stenvinkel P, Wanner C, Metzger T, et al. Inflammation and outcome in end-stage renal failure: does female gender constitute a survival advantage? Kidney Int 2002; 62: 1791-1798.

87. Kaizu Y, Ohkawa S, Odamaki M, et al. Association between inflammatory mediators and muscle mass in long-term hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2003; 42: 295-302.

88. Muntner P, Hamm LL, Kusek JW, et al. The prevalence of nontraditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. Annals of internal medicine 2004; 140: 9-17.

89. Avesani CM, Draibe SA, Kamimura MA, et al. Resting energy expenditure of chronic kidney disease patients: influence of renal function and subclinical inflammation. Am J Kidney Dis 2004; 44: 1008-1016.

90. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. The New England journal of medicine 2005; 353: 238-248.

91. Losappio, V., Franzin, R., Infante, B., Godeas, G., Gesualdo, L., Fersini, A., et al. (2020). Molecular Mechanisms of Premature Aging in Hemodialysis: The Complex Interplay between Innate and Adaptive Immune Dysfunction. Int.J. Mol. Sci. 21 (10), 3422. doi:10.3390/ijms21103422

92. Pappas, E. M., Mpournaka, S., Katopodis, P., Chardalias, A., Tsakas, S., Theodoros,T., et al. (2019). The Effect of Dialysis Modality and Membrane Performance on Native Immunity in Dialysis Patients. Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki) 40 (2), 25–32. doi:10.2478/prilozi-2019-0011

93. Crotty, S. (2019). T Follicular Helper Cell Biology: A Decade of Discovery and Diseases. Immunity 50 (5), 1132–1148. doi: 10.1016/j.immuni.2019.04.011

94. Hartzell, S., Bin, S., Cantarelli, C., Haverly, M., Manrique, J., Angeletti, A., et al. (2020). Kidney Failure Associates with T Cell Exhaustion and Imbalanced Follicular Helper T Cells. Front. Immunol. 11, 583702. doi:10.3389/fimmu.2020.583702

95. Ahbap, E., Sakaci, T., Kara, E., Sahutoglu, T., Koc, Y., Basturk, T., et al. (2016). Neutrophil-to-lymphocyte Ratio and Platelet-Tolymphocyte Ratio in Evaluation of Inflammation in End-Stage Renal Disease. Clin. Nephrol. 85(4), 199–208. doi:10.5414/CN108584

96. Zhao,W.M.,Tao,S.M.,and Liu,G.L.(2020).Neutrophil-to-lymphocyte Ratio in Relation to the Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Patients with Chronic Kidney Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. Ren. Fail. 42 (1), 1059–1066. doi:10.1080/0886022X.2020.1832521

97. Ao, G., Wang, Y., Qi, X., Wang, F., and Wen, H. (2021). Association of NeutrophilTo-Lymphocyte Ratio and Risk of Cardiovascular or All-Cause Mortality in Chronic Kidney Disease: a Meta-Analysis. Clin. Exp. Nephrol. 25 (2), 157–165. doi:10.1007/s10157-020-01975-9

98. Niebauer J, Volk HD, Kemp M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. Lancet 1999; 353: 1838-1842.

99. Goldstein SL, Ikizler TA, Zappitelli M, et al. Non-infected hemodialysis catheters are associated with increased inflammation compared to arteriovenous fistulas. Kidney Int 2009; 76: 1063-1069.

100. Carrero JJ, Axelsson J, Avesani CM, et al. Being an inflamed peritoneal dialysis patient – a Dante's journey. Contributions to nephrology 2006; 150: 144-151.

101. Cordeiro AC, Carrero JJ, Abensur H, et al. Systemic and local inflammation in peritoneal dialysis: mechanisms, biomarkers and effects on outcome. Contributions to nephrology 2009; 163: 132-139.

102. Sjoland JA, Pedersen RS, Jespersen J, et al. Intraperitoneal heparin ameliorates the systemic inflammatory response in PD patients. Nephron Clin Pract 2005; 100: c105-110.

103. Panichi V, Rizza GM, Paoletti S, et al. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 2337-2343.

104. Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. Nephrol Dial Transplant. 2018 Oct 1;33(suppl_3):iii35-iii40. doi: 10.1093/ndt/gfy175

105. Ozarli, I., Yeter, H., İ ener, Y., Cebrailov, C., Yildirim, T., & Yılmaz, R., 2024. Effects of a medium cut-off dialyzer on inflammation and cardiac and vascular function in hemodialysis patients with heart failure. Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis. https://doi.org/10.1111/hdi.13166

106. Chauveau P, Aparicio M, Bellizzi V, Campbell K, Hong X, Johansson L, Kolko A, Molina P, Sezer S, Wanner C, Ter Wee PM, Teta D, Fouque D, Carrero JJ; European Renal Nutrition (ERN) Working Group of the European Renal Association-European Dialysis Transplant Association (ERA-EDTA). Mediterranean diet as the diet of choice for patients with chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2018 May 1;33(5):725-735. doi: 10.1093/ndt/gfx085.

107. Mehta P, Tawfeeq S, Padte S, Sunasra R, Desai H, Surani S, Kashyap R. Plant-based diet and its effect on coronary artery disease: A narrative review. World Journal of Clinical Cases. 2023 Jul 7;11(20):4752

108. Steigleder KM, Dias CB, Ferreira MM, Leal RF. Disease risk and inflammation-associated diets. InNatural Plant Products in Inflammatory Bowel Diseases 2023 Jan 1 (pp. 71-85)

109. Castaneda C, Gordon PL, Parker RC, et al. Resistance training to reduce the malnutrition-inflammation complex syndrome of chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2004; 43: 607-616.

110. Viana JL, Kosmadakis GC, Watson EL, et al. Evidence for anti-inflammatory effects of exercise in CKD. J Am Soc Nephrol. 2014; 25:2121–2130.

111. Friedman A, Moe S. Review of the effects of omega-3 supplementation in dialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1: 182-192.

112. Himmelfarb J, Phinney S, Ikizler TA, et al. Gamma-tocopherol and docosahexaenoic acid decrease inflammation in dialysis patients. J Ren Nutr 2007; 17: 296-304.

113. Fanti P, Asmis R, Stephenson TJ, et al. Positive effect of dietary soy in ESRD patients with systemic inflammation–correlation between blood levels of the soy isoflavones and the acute-phase reactants. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 2239-2246.

114. Carrero JJ, Yilmaz MI, Lindholm B, et al. Cytokine dysregulation in chronic kidney disease: how can we treat it? Blood Purif 2008; 26: 291-299.

115. Zivkovic S, Maric G, Cvetinovic N, Lepojevic-Stefanovic D, Bozic Cvijan B. Anti-Inflammatory Effects of Lipid-Lowering Drugs and Supplements—A Narrative Review. Nutrients. 2023 Mar 21;15(6):1517

116. Krane V, Winkler K, Drechsler C, et al. Effect of atorvastatin on inflammation and outcome in patients with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis. Kidney Int 2008; 74: 1461-1467.

117. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. The New England journal of medicine 2009; 360: 1395-1407.

118. Stubbs JR, Idiculla A, Slusser J, et al. Cholecalciferol supplementation alters calcitriol-responsive monocyte proteins and decreases inflammatory cytokines in ESRD. J Am Soc Nephrol 2010; 21: 353-361.

119. Matias PJ, Jorge C, Ferreira C, et al. Cholecalciferol Supplementation in Hemodialysis Patients: Effects on Mineral Metabolism, Inflammation, and Cardiac Dimension Parameters. Clin J Am Soc Nephrol 2010.

120. Caglar K, Yilmaz MI, Saglam M, et al. Short-term treatment with sevelamer increases serum fetuin-a concentration and improves endothelial dysfunction in chronic kidney disease stage 4 patients. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 61-68.

121. Bai B, Chen H. Metformin: a novel weapon against inflammation. Frontiers in pharmacology. 2021. doi: 10.3389/fphar.2021.622262;

122. Kristófi R, Eriksson JW. Metformin as an anti-inflammatory agent: a short review. Journal of Endocrinology. 2021.251:R11

123. Perkins RM, Aboudara MC, Uy AL, et al. Effect of pentoxifylline on GFR decline in CKD: a pilot, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Kidney Dis 2009; 53: 606-616.

124. Scheinecker C, Redlich K, Smolen JS. Cytokines as therapeutic targets: advances and limitations. Immunity 2008; 28: 440-444.

125. Don BR, Spin G, Nestorov I, et al. The pharmacokinetics of etanercept in patients with end-stage renal disease on haemodialysis. J Pharm Pharmacol 2005; 57: 1407-1413.

126. Don BR, Kim K, Li J, et al. The effect of etanercept on suppression of the systemic inflammatory response in chronic hemodialysis patients. Clin Nephrol 2010; 73: 431-438.

127. Hung AM, Ellis CD, Shintani A, et al. IL-1beta receptor antagonist reduces inflammation in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 2011; 22: 437-442.

128. Dember LM, Hung A, Mehrotra R, Hsu JY, Raj DS, Charytan DM, Mc Causland FR, Reganathan-Shenk R, Landis JR, Kimmel PL, Kliger AS, Himmelfarb J, Ikizler TA; Hemodialysis Novel Therapies Consortium. A randomized controlled pilot trial of anakinra for hemodialysis inflammation. Kidney Int. 2022 Nov;102(5):1178-1187. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.022