

Artículo de Revisión**Inflamación subclínica en enfermedad renal crónica: marcadores, causas y mortalidad cardiovascular.***Subclinical inflammation in chronic renal failure: markers, causes and cardiovascular mortality*Armando Luis Negri¹, Jaime Perez Loredo²

1. Cátedra de Fisiología y Biofísica, Facultad de Medicina, Universidad del Salvador.

2. Cátedra de Nefrología, Facultad de Medicina, Universidad Católica Argentina.

Nefrología, Diálisis y Transplante 2012; 32 (4) Pag. 232-238

RESUMEN

Los pacientes con enfermedad renal crónica sometidos a hemodiálisis de mantenimiento (HD) tienen un riesgo de mortalidad cardiovascular y general muy elevado. La uremia se ha asociado a inflamación sistémica. Esta inflamación ha sido relacionada con la mortalidad general y cardiovascular de estos pacientes. La elevación de la proteína c reactiva, uno de los marcadores de inflamación más comunes es predictiva de mortalidad cardiovascular en la población en diálisis. Otros marcadores de inflamación predictivos de eventos adversos en diálisis son la interleukina -6 y el factor de necrosis tumoral alfa. Recientemente otro marcador de inflamación, la pentraxina 3 (PTX3) ha demostrado ser un predictor de mortalidad, y en pacientes en HD se ha relacionado con enfermedad cardiovascular y malnutrición calórico-proteica.

Varios estudios han demostrado que contaminaciones con muy pequeñas cantidades de endotoxinas bacterianas producen una respuesta inflamatoria

subclínica. En los pacientes en HD hay varias fuentes de endotoxemia, como fluidos, tejidos y cuerpos extraños. Los líquidos de diálisis están contaminados con bacterias Gram-negativas y sustancias inductoras de citoquinas derivadas de estos microorganismos. La presencia de biofilms incrementa el riesgo de una contaminación continua de estos líquidos. La periodontitis severa está

asociada a incrementos en las concentraciones séricas de hs-CRP y es frecuente en pacientes en HD y trasplantados. La uremia per se puede ser una causa de translocación de endotoxina desde el intestino. Finalmente otras fuentes de infección oculta que pueden llevar a una respuesta inflamatoria subclínica son la presencia de catéteres para diálisis, las fístulas arteriovenosas no funcionantes y los injertos no funcionantes.

Palabras Clave: Inflamación; enfermedad renal crónica; mortalidad cardiovascular

ABSTRACT

Patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis (HD) have a very high risk of total and cardiovascular mortality. Uremia is associated with systemic inflammation. This inflammation is related to the general and cardiovascular mortality of these patients. Elevation of C reactive protein (CRP), one of the most common inflammation markers is predictive of cardiovascular mortality in the dialysis population. Other inflammation markers that are predictive of adverse events in dialysis are interleukin -6 and Tumor necrosis factor alfa. Recently another inflammation marker, pentraxin 3 (PTX3) have shown to be a predictor of mortality, and in HD patients it has been related to cardiovascular disease and calorie -protein malnutrition.

Several studies have shown that contaminations

very small quantities of bacterial endotoxins produce a subclinical inflammatory response. In patients on HD there are several sources of endotoxin, as fluids, tissues and foreign bodies. Dialysis fluids are contaminated with Gram-negative bacteria and substances that can induce cytokine production derived from these microorganisms. The presence of biofilms increases the risk of a continuous contamination of these fluids. Severe periodontitis is associated with increased serum concentrations of high sensitivity-CRP and this is frequent in patients in HD and transplanted patients. Uremia per se can be a cause of endotoxin translocation from the intestine. Finally other sources of occult infection that can lead to a subclinical inflammatory response are the presence of catheters for dialysis, nonfunctioning grafts or fistulas and non-functioning kidney grafts.

Key Words: Inflammation; chronic kidney disease; cardiovascular mortality.

Introducción

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) sometidos a hemodiálisis de mantenimiento (HD) tienen un riesgo de muerte cardiovascular que es aproximadamente 30 veces más alta que la de la población general y esta permanece 10 a 20 veces más alta luego de estratificar por edad, sexo, y presencia de diabetes¹. La mortalidad de los pacientes en HD es tan alta como aquella que se observa en algunos tipos de cáncer metastásico. Alrededor de la mitad de las muertes de los pacientes en diálisis son atribuidas a causas cardiovasculares incluyendo enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, e insuficiencia cardíaca².

Los pacientes con insuficiencia renal crónica (ERC) sufren de un estado de inflamación crónica que los puede llevar a complicaciones cardiovasculares así como malnutrición progresiva y muerte^{3,4}. Los datos disponibles sugieren que hay una fuerte asociación entre inflamación, disfunción endotelial y severidad de la aterosclerosis en los pacientes urémicos^{5,6}.

Marcadores de inflamación y eventos cardiovasculares en ERC

La inflamación en la ERC es subclínica, y la pre-

sencia de proteínas de fase aguda así como varias citoquinas pueden observarse como la única evidencia de un estado de inflamación de bajo grado. Entre ellas se encuentran la proteína C-reactiva (PCR), el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa), y la interleukina-6 (IL-6). Se ha demostrado que estos marcadores pueden predecir eventos cardiovasculares tanto en individuos sintomáticos como asintomáticos así como en aquellos como ERC. Más recientemente se ha introducido la proteína C-reactiva de alta sensibilidad (hs-PCR) como marcador de este grado bajo de inflamación. Zimmermann y col.⁴ han mostrado que la inflamación crónica aumenta el riesgo cardiovascular y la mortalidad y que los valores de hs-PCR son determinantes independientes de hospitalización en HD crónica. Incluso en sujetos aparentemente saludables los niveles séricos de hs-PCR son predictivos de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular isquémico futuro⁷. En sujetos con niveles séricos de hs-PCR en el tercio más elevado tienen mayor riesgo de eventos coronarios mayores comparados con aquellos en el tercio más bajo usado como referencia^{8,9}. También se ha asociado con mayor incidencia de muerte súbita^{10,11} y enfermedad arterial periférica¹². Los niveles séricos de hs-PCR retienen una asociación independiente con eventos coronarios incidentes luego de ajustar por varios factores de riesgo tradicionales^{13,14}.

Recientemente se ha demostrado que las citoquinas pro-inflamatorias como la IL-6 pueden ejercer un efecto inflamatorio directo sobre el corazón y la circulación periférica¹⁵. Un estudio mostró que los niveles plasmáticos de IL-6 más que la PCR predicen mejor eventos en los pacientes con ERC en estadio 5.

Existen varias explicaciones posibles de porque la IL-6 aventaja a la PCR como predictor de eventos. Una posibilidad es que estando localizada en la parte superior de la cascada de eventos que llevan a la síntesis de muchos reactantes de fase aguda, la IL-6 sea un mejor marcador de la carga inflamatoria que afecta el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

Otra posibilidad es que los niveles de IL-6 varían menos que los de la PCR, llevado a una más precisa clasificación de los pacientes en riesgo

cuando se obtiene una sola muestra. Finalmente, los efectos tóxicos de la IL-6 sobre el corazón y los vasos periféricos podrían ser más importantes que aquella de la PCR (15). Ese estudio provee algunas implicancias importantes. Primero, da un mayor soporte a la hipótesis acerca del rol de los mediadores inflamatorios en la génesis de la enfermedad cardiovascular de los pacientes en HD¹⁶⁻¹⁸. Segundo, provee evidencia que sugiere el uso de la IL-6 además de o en reemplazo de la PCR para la identificación de los pacientes en riesgo.

La pentraxina es una familia de proteínas consideradas como marcadores de inflamación de fase aguda^{19,20}. La familia de la pentraxina se divide en dos subfamilias basado en su tamaño: la clásica pentraxina “corta” (25 kDa) y la pentraxina “larga” (40–50 kDa). La pentraxina 3 (PTX3) es una pentraxina “larga” que esta altamente expresada en el corazón, mientras que la proteína C-reactiva (PCR) es una pentraxina “corta” y es producida en el hígado²¹. La expresión de PTX3 ocurre en una variedad de tipos celulares, incluyendo las células endoteliales, mononucleares fagocitos, células dendríticas, células musculares lisas, fibroblastos, adipocitos, y células epiteliales en respuesta a citoquinas inflamatorias con participación de los receptores “Toll-like”²²⁻²⁴. En varios estudios recientes^{25,26} la PTX3 parece ser no solo un indicador temprano de injuria miocítica irreversible pero también un marcador pronóstico en paciente con infarto agudo de miocardio. Latini y col.²⁷ reportaron a la proteína PTX3 como un predictor de mortalidad a 3 meses luego de ajustar por factores mayores de riesgo y otros marcadores pronósticos de fase aguda. Recientemente Barbui y col.²⁸ mostraron el papel de la PTX3 como biomarcador pronóstico: encontraron que los niveles séricos incrementados de PTX3 estaban estrechamente relacionados a muerte debida a infarto de miocardio en el hospital y a seis meses en todos los grupos de pacientes. Más recientemente, Suliman y col.²⁹ analizaron los concentraciones plasmáticas de PTX3 en relación con comorbilidades (score de Davies), malnutrición calórico proteica y marcadores de inflamación en 200 pacientes prevalentes en HD, con 64 años de edad, que habían estado en HD por una media de 36

meses. La sobrevivida a los 42 meses fue analizada en relación a los niveles de PTX3 (tertilo alto de PTX3 versus los dos tertiles más bajos). Este estudio mostró que los niveles elevados de PTX3 se encontraban en pacientes HD prevalentes con enfermedad cardiovascular y malnutrición calórico proteica; es más se halló una poderosa asociación de PTX3 con comorbilidades. Como la PTX3 predice mortalidad en forma independiente de la edad y de comorbilidades en los pacientes prevalentes en HD, futuros estudios deberán evaluar las implicancias y mecanismos patogénéticos de la pentraxina larga.

Fuentes de inflamación en ERC

La endotoxina (ET), una fracción toxica estable al calor localizada dentro de la célula bacteriana, fue descubierta por Richard Pfeiffer y denominada de esa manera para distinguirla de las ya conocidas exotoxinas. Varias especies importantes de bacterias comensales y patogénicas humanas son fuentes importantes de ET³⁰. La envoltura celular de las bacterias Gram-negativas se compone de dos membranas, la membrana interna que es una bicapa de fosfolípidos y una membrana externa de una bicapa asimétrica, consistiendo de fosfolípidos y lipopolisacáridos (LPS) en la hojuela interna y externa, respectivamente³¹. Los LPS presentes tienen un tamaño de 200.000–1.000.000 kDa y están compuestos de glicerofosfolípidos y una región llamada lípido A conocido como ET, que se lo reconoce como un centro inmuno estimulador primario³². Varios estudios han demostrado que contaminaciones con muy pequeñas cantidades de endotoxinas producen una respuesta inflamatoria subclínica.

En los pacientes con ERC hay varias fuentes de endotoxemia (Tabla 1), como fluidos, tejidos y cuerpos extraños. El potencial para una transferencia clínicamente significativa de material inductor de reacción pirogénica del dializado y líquidos de sustitución es algo bien conocido en hemodiálisis crónica y hemodiafiltración, y ha llevado al establecimiento de estándares muy estrictos de pureza microbiológica. La evidencia preliminar ha indicado que también existe un potencial para la contaminación de líquidos en las terapias de reemplazo continuo de la función renal, a pesar de que la escala del problema con el

Tabla1 Fuentes de inflamación en hemodiálisis

1- Contaminación por endotoxinas del dializado
2- Bio-incompatibilidad de membranas
3- Enfermedad periodontal
4- Translocación de endotoxinas desde el intestino
5- Uso de catéteres para hemodiálisis
6- Retención de fistulas arteriovenosas y prótesis vasculares obstruidas
7- Injertos fallidos retenidos

equipamiento estándar contemporáneo es poco claro³³.

Las bacterias se adhieren a las superficies y se agregan en la matriz de biopolímeros para formar biofilms. Los estudios sobre biofilms han mostrado su presencia en muchos dispositivos protésicos usados en nefrología así como también en las vías usadas en hemodiálisis. Ya cada vez más datos relacionan la contaminación microbiana final del dializado con efectos clínicos de bio-incompatibilidad e inflamación crónica en pacientes en diálisis, la atención se ha focalizado en las posibilidades de evitar la producción de biofilms³⁴. Los líquidos de diálisis producidos con técnicas óptimas de preparación y distribución de agua están contaminadas con bacterias Gram-negativas y sustancias inductoras de citoquinas derivadas de estos microorganismos. La presencia de biofilms incrementa el riesgo de una contaminación continua de los líquidos de diálisis. Dependiendo del tipo de membrana del dializador (celulósico vs. sintético) y del modo de diálisis (flujo bajo vs. Flujo alto con retro-filtración), las sustancias inductoras de citoquinas pueden penetrar las membranas intactas del dializador, inducir la producción de citoquinas y contribuir a la inflamación crónica asociada con la terapia hemodialítica a largo plazo. Existen diversas medidas para mejorar la calidad microbiológica de los líquidos de diálisis como son la evaluación regular de muestras del dializado, desinfección de la instalación completa de preparación de agua e

instalación de ultrafiltros en el circuito del dializado³⁵. La hemodiafiltración y la diálisis de alto flujo son los procedimientos de elección cuando uno considera una remoción significativa de solutos y sustancias más allá del rango tradicional de moléculas pequeñas. Estas modalidades se están volviendo más populares y la diálisis de alto flujo se usa actualmente en 2/3 parte de los pacientes en HD alrededor del mundo. Con respecto a procedimientos más seguros, los pacientes sometidos a hemodiafiltración y a diálisis de alto flujo reciben un tratamiento con líquidos de diálisis ultra pura e incluso un líquido estéril (online o en sachets preparados) para una exposición máxima a ET de 5 IU/ kg de peso corporal por hora de tratamiento, junto a un filtro esterilizante. Estos procedimientos, que cada vez se vuelven más disponibles en los centros de diálisis, garantizan mayor seguridad de las sesiones de diálisis y proveen una buena protección contra los productos bacterianos³⁶.

Un número importante de pacientes que sufren de ERC avanzada, próximo al inicio del comienzo del tratamiento dialítico, tienen problemas dentarios que requieren atención³⁷. La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica inducida por bacterias y una causa mayor de pérdida de dientes en el mundo. El daño tisular y la reabsorción ósea alveolar característica de esta enfermedad se cree es debida respuesta destructiva innata del huésped en respuesta a un biofilm patogénico subgingival. *Porphyromonas gingiva-*

lis ha sido designado como el agente etiológico de la periodontitis. Bainbridge y col.³⁸ examinaron preparaciones altamente purificadas de LPS de *P. gingivalis* y han concluido que el lípido A de la *P. gingivalis* tiene una heterogeneidad estructural que contribuye a la inusual respuesta innata del huésped en respuesta a este LPS y su habilidad de interactuar con diferentes moléculas de TLR. La periodontitis severa esta asociada a incrementos en las concentraciones séricas de hs-CRP en pacientes luego del trasplante renal y parece correlacionarse con un incremento en el riesgo de muerte de los pacientes luego del trasplante renal³⁹.

Las uremia per se puede ser una causa de translocación de endotoxina desde el intestino; las concentraciones de urea, creatinina y otros metabolitos nitrogenados que llegan al intestino se vuelve objeto de metabolismo microbiano. La población bacteriana en el intestino delgado (duodeno y yeyuno) se incrementa en la uremia⁴⁰. La constipación, un problema frecuente en los pacientes con ERC, es otro mecanismo que promueve translocación bacteriana a través de sobre crecimiento bacteriano, que incrementa la permeabilidad de la barrera intestinal. En los pacientes con ERC las causas de translocación de ET no son bien comprendidas. Existe una hipótesis sobre la liberación de ET en la circulación durante el paso portal que ocurre como reabsorción del intestino. Existe también evidencia de que productos microbianos circulantes, probablemente derivados del tracto gastrointestinal, no son infrecuentes en los pacientes con ERC. La barrera mucosa intestinal esta alterada en la uremia experimental produciéndose la translocación bacteriana⁴¹. Es más, la translocación de flora intestinal es una causa de peritonitis a Gram-negativos en pacientes en diálisis peritoneal⁴². En pacientes incidentes Chinos en diálisis peritoneal, los niveles elevados circulantes de LPS están inversamente relacionados con mortalidad por cualquier causa y mortalidad cardiovascular⁴³ presentando niveles de ET diferentes de aquellos de la series de población en hemodiálisis⁴⁴.

La tasa de morbilidad y mortalidad infecciosa es mucho mayor cuando en pacientes en hemodiálisis se usan catéteres que cuando los pacientes

se dializan a través de fístulas nativas o injertos. Si bien las tasas son variables de acuerdo a los distintos países, casi un 30% de los pacientes prevalentes en hemodiálisis usan catéteres como acceso vascular a pesar de que los eventos negativos son superiores comparado con los que usan fístula arteriovenosas o un injerto sintético⁴⁵. Se han desarrollado catéteres con superficies tratadas para combatir las tres causas más comunes de causas de fallo de catéteres: infección, formación de capa de fibrina, y formación de trombos.

Al momento presente, es difícil justificar el incremento en los costos de usar catéteres con superficie tratada para hemodiálisis crónica en la ausencia de datos clínicos demostrando que ellos reducen las complicaciones relacionadas al catéter en esta población.

Otra fuente de infección oculta que puede llevar a una respuesta inflamatoria subclínica, es la presencia de fístulas arteriovenosas no funcionantes. Nassar y col estudiaron 212 pacientes que fueron tamizados para inflamación crónica, indicada por la presencia de resistencia ala EPO, PCR elevada y albumina sérica <3,3 g/dl: en 8 pacientes encontraron un prótesis vascular no funcionante como causa de su inflamación crónica. De ellos 6 pacientes mostraban evidencia de infección alrededor del injerto no funcionante determinado por un scan efectuado con glóbulos blancos marcados con Indio. Los 6 injertos fueron removidos demostrandose material purulento peri injerto conteniendo bacterias. A los 2 meses de la resección la resistencia a la EPO había declinado y la PCR era mas baja que la basal⁴⁶.

Otra potencial fuente de inflamación en pacientes con ERC Terminal es la presencia de un trasplante renal fallido, que al ser removido confiere una significativa ventaja en sobrevida^{47,48}.

Colofón

La enfermedad cardiovascular es la causa principal de muerte de la población con enfermedad renal cronica en diálisis. Los factores de riesgo tradicionales no explican adecuadamente la muy alta prevalencia de morbimortalidad cardiovascular observada. Recientemente se ha destacado el rol de la inflamacion cronica en el desarrollo de la enfermedad aterosclerotica. Los biomarcadores tradicionales de inflamacin como la protei-

na C reactiva, la interleukina-6 (IL-6) y nuevos marcadores como la Pentraxina 3 han mostrado predecir eventos cardiovasculares en la población general y urémica. La población en diálisis tiene varias fuentes de inflamación. La contaminación microbiana final del dializado, la bio-incompatibilidad de membranas, la presencia de enfermedad periodontal la translocación de endotoxinas desde el intestino, el uso de catéteres para hemo-

diálisis y la retención de fistulas arteriovenos y protesis vasculares obstruidas así como injertos fallidos son varias de las causas de inflamación crónica en los pacientes en diálisis. Además de tratar de eliminar estas causas de inflamación, en el futuro se deberán ensayar nuevas estrategias antiinflamatorias si se quiere reducir la mortalidad cardiovascular en los pacientes dializados.

Referencias

- 1- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. *Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease.. Am J Kidney Dis* 1998; 32:S112-S119
- 2- Achinger SG, Ayns JC. *Left Ventricular Hypertrophy: Is Hyperphosphatemia a Risk Factor? J Am Soc Nephrol*, 17:255-261, 2006
- 3- Stenvinkel P: *Inflammation in end-stage renal disease—a fire that burns within. Contributions to Nephrology* 2005; 149:185–199.
- 4- Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, and Wanner C. *Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. Kidney Int* 1999;55(2):648–658.
- 5- Stenvinkel P. *Malnutrition and chronic inflammation as risk factors for cardiovascular disease in chronic renal failure. Blood Purification* 2001; 19(2):143–151.
- 6- Brancaccio D, Ciro Tetta MG, and Panichi V. *Inflammation, CRP, calcium overload and a high calcium-phosphate product: a “liaison dangereuse”. Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(2):201–203.
- 7- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, and Hennekens CH. *Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med* 1997; 336(14): 973–979.
- 8- Danesh J, Collins R, Appleby P, and Peto R. *Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. Journal of the American Medical Association* 1998; 279(18): 1477–1482.
- 9- Danesh J, Whincup P, Walker M et al. *Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses British Medical Journal* 2000; 321(7255):199–204.
- 10- Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, and Ridker PM. *Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death Circulation* 2002; 105(22):2595–2599.
- 11- Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP et al. *Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. American Journal of Medicine* 1999; 106(5):506–512.
- 12- Ridker PM, Stampfer MJ, and Rifai N. *Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. JAMA* 2001; 285(19):2481–2485.
- 13- Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, and Cook NR. *Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. New England Journal of Medicine* 2002; 347(20):1557–1565.
- 14- Ridker PM *High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. Circulation* 2001; 103(13):1813–1818.
- 15- Wollert KC and Drexler H. *The role of interleukin-6 in the failing heart. Heart Failure Reviews* 2001; 6(2): 95–103.
- 16- Wanner C, Zimmermann J, Schwedler S, and Metzger T *Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. Kidney International* 2002; *Supplement* 61(80):S99–S102.
- 17- US Renal Data System. *Excerpts from the USRDS 2001 annual data report. American Journal of Kidney Disease* 2001; 38:S1–S248.
- 18- Panichi V, Migliori M, De Pietro S et al. *The link of bio-compatibility to cytokine production. Kidney International* 2000; 58(76):S96–S103.
- 19- Steel DM and Whitehead AS. *The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. Immunology Today* 1994; 15(2):81–88.
- 20- Mantovani A, Garlanda C, Doni A, and Bottazzi B. *Pentraxins in innate immunity: from C-reactive protein to the long pentraxin PTX3. Journal of Clinical Immunology* 2008; 28(1):1–13.
- 21- Suliman ME, Yilmaz MI, Carrero JJ et al. *Novel links between the long pentraxin 3, endothelial dysfunction, and albuminuria in early and advanced chronic kidney disease Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2008; 3(4):976–985.
- 22- Bottazzi B, Bastone A, Doni A et al *The long pentraxin PTX3 as a link among innate immunity, inflammation, and female fertility. J Leukoc Biol* 2006; 79(5):909–912.

- 23- X. He X, B. Han B, and Liu M Long pentraxin 3 in pulmonary infection and acute lung injury. *American Journal of Physiology* 2007;292(5): L1039–L1049.
- 24- Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B et al. The long pentraxin PTX3 in vascular pathology. *Vascular Pharmacology* 2006; 45(5):326–330.
- 25- Stehouwer CDA and Smulders YM. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: analysis of potential mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(8):2106–2111.
- 26- H. C. Gerstein, J. F. E. Mann, Q. Yi et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*, 2001; 286(4): 421–426.
- 27- R. Latini, A. P. Maggioni, G. Peri et al. Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction *Circulation* 2004; 110(16): 2349–2354.
- 28- T. Barbui, A. Carobbio, G. Finazzi et al. Inflammation and thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera different role of C-reactive protein and pentraxin 3 *Haematologica* 2011; 96(2): 315–318.
- 29- M. E. Suliman, A. R. Qureshi, J. J. Carrero et al. The long pentraxin PTX-3 in prevalent hemodialysis patients: associations with comorbidities and mortality. *Monthly Journal of the Association of Physicians* 2008; 101(5): 397–405.
- 30- Alexander C, Rietschel ET: Bacterial lipopolysaccharides and innate immunity. *J Endotoxin Res* 2001; 7: 167–202.
- 31- Koebnik R, Locher KP, Van Gelder P: Structure and function of bacterial outer membrane proteins: barrels in a nutshell. *Mol Microbiol* 2000; 37: 239–253.
- 32- Hurley JC: Endotoxemia: methods of detection and clinical correlates. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 268–292.
- 33- Moore I, Bhat R, Hoenich NA, Kilmer AJ, Prabhu M, Orr KE, et al: A microbiological survey of bicarbonate-based replacement circuits in continuous veno-venous hemofiltration. *Crit Care Med* 2009; 37: 496–500.
- 34- Cappelli G, Ballestri M, Perrone S, Ciuffreda A, Inguaggiato P, Albertazzi A: Biofilms invade nephrology: effects in hemodialysis. *Blood Purif* 2000; 18: 224–230.
- 35- Lonnemann G: When good water goes bad: how it happens, clinical consequences and possible solutions. *Blood Purif* 2004; 22: 124–129.
- 36- Ledebro I, Blankestijn PJ: Haemodiafiltration – optimal efficiency and safety. *NDT Plus* 2010; 3: 8–16.
- 37- Bublin K, Barany P, Heimbürger O, Stenvinkel P, Gustafsson A: Oral health and pro-inflammatory status in end-stage renal disease patients. *Oral Health Prev Dent* 2007; 5: 235–244.
- 38- Bainbridge BW, Coats SR, Darveau RP: Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide displays functionally diverse interactions with the innate host defense system. *Ann Periodontol* 2002; 7: 29–37.
- 39- Blach A, Franek E, Witula A, Kolonko A, Chudek J, Drugacz J, et al: The influence of chronic periodontitis on serum TNF- α , IL-6 and hs-CRP concentrations, and function of graft and survival of kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2009; 23: 213–219.
- 40- Simenhoff ML, Saukkonen JJ, Burke JF, Wesson LG Jr, Schaeffer RW, Gordon SJ: Bacterial populations of the small intestine in uremia. *Nephron* 1978; 22: 63–68.
- 41- De Almeida Duarte JB, de Aguiar-Nascimento JE, Nascimento M, Nochi RJ Jr: Bacterial translocation in experimental uremia. *Urol Res* 2004; 32: 266–270.
- 42- Selgas R, Bajo MA, Jimenez C, Sanchez C, Del Peso G, Cacho G, et al: Peritoneal dialysis in liver disorders. *Perit Dial Int* 1996; 16(suppl 1):S215–S219.
- 43- Szeto CC, Kwan BC, Chow KM, Lai KB, Pang WF, Chung KY, et al: Endotoxemia is associated with better clinical outcome in incident Chinese peritoneal dialysis patients: a prospective cohort study. *Perit Dial Int* 2010; 30:178–186.
- 44- Stinghen AE, Goncalves SM, Bucharles S, Branco FS, Gruber B, Hauser AB, et al: Sevelamer decreases systemic inflammation in parallel to a reduction in endotoxemia. *Blood Purif* 2010; 29: 352–356.
- 45- Torreggiani M, Scaramuzza ML, Manini A, Castoldi F, Serpieri N, Maggi N, Sileno G, Migotto C, Esposito V, Montagna F, Esposito C. *J Nephrol*. 2012 Sep 19:0. doi: 10.5301/jn.5000209. [Epub ahead of print]
- 46- Nassar GM, Ayus JC. Infectious complications of old nonfunctioning arteriovenous grafts in renal transplant recipients: a case series. *Am J Kidney disease* 2002; 40: 832-836.
- 47- Ayus JC, Achinger SG At the peril of dialysis patients: ignoring the failed transplant. *Semin Dial* 2005; 18:180-184.
- 48- Ayus JC, Achinger SG, Lee S, et al: Transplant nephrectomy improves survival following failed renal allograft. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 374-380.

Recibido en su forma original: 14 de septiembre de 2012

En su forma corregida: 17 de octubre de 2012

Aceptación final: 02 de noviembre de 2012

Dr. Armando Luis Negri

Instituto de Investigaciones Metabólicas

Facultad de Medicina - Universidad del Salvador

Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Email: secger@idim.com.ar