

UNIVERSIDAD DE VALENCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina

Programa de Medicina



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

***Valoración del estado nutricional en los diferentes
estadios de la enfermedad renal crónica y su
relación con el estrés oxidativo y la inflamación***

TESIS DOCTORAL

Patricia Tomás Simó

Dirigida por:

Dr. Alfonso Miguel Carrasco, Dr. Guillermo Sáez Tormo

y Dra. María Jesús Puchades Montesa

Valencia 2015

D. ALFONSO MIGUEL CARRASCO, Doctor en Medicina y Cirugía y Profesor Titular de Medicina de la Universidad de Valencia

Dña. MARIA JESÚS PUCHADES MONTESA, Doctora en Medicina y Cirugía y Profesora Asociada de Medicina de la Universidad de Valencia

D. GUILLERMO SÁEZ TORMO, Doctor en Medicina y Cirugía y Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Valencia

CERTIFICAN que:

Dña Patricia Tomás Simó, licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo titulado: "Valoración del estado nutricional en los diferentes estadios de la enfermedad renal crónica y su relación con el estrés oxidativo y la inflamación" y reúne, según nuestro criterio, las condiciones necesarias para presentarlo y ser defendido ante la Comisión correspondiente para optar al grado de Doctora por la Universitat de València.

Y para que así conste, firmamos la presente en Valencia, de Septiembre de 2015

Fdo: Dr. Alfonso Miguel Carrasco

Fdo: Dra. María Jesús Puchades Montesa

Fdo: Dr. Guillermo Sáez Tormo

Este trabajo ha sido financiado por el proyecto PI13/01848, integrado en el Plan Estatal de I+D+I 2013-2016 y cofinanciado por el ISCIII-Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

Dedicatoria

*A mis padres,
Salvador y Mari Carmen*

Agradecimientos

Quiero expresar mi agradecimiento a mis directores de tesis:

Al Dr. *Alfonso Miguel Carrasco*, por su infinita dedicación y constancia. Por su enorme paciencia, por su disposición siempre incondicional, por ser un ejemplo a seguir, por haber sido “mi guía” en el mundo laboral. Ha sido un placer haber trabajado junto a él durante estos años y siempre le estaré agradecida.

A la Dra. *María Jesús Puchades*, por haberme brindado el apoyo y la confianza necesaria para llevar a cabo este proyecto, por sus consejos y sus ánimos cuando flaqueaban las fuerzas, por no ser sólo una compañera, sino también una amiga.

Al Dr. *Guillermo Sáez Tormo*, por su ayuda y colaboración en el estudio permitiéndome formar parte de su equipo de trabajo en el laboratorio.

A mis enfermeras de peritoneal, *Amelia y Pilar*, por su atención y ayuda incondicional en la extracción de las muestras, por enseñarme “a pinchar” con su infinita paciencia, por haber hecho más fácil y llevadero el trabajo del día a día. Gracias por estar siempre a mi lado.

A *Mari Carmen Tormos Muñoz*, por haber sido mi gran maestra en la preparación y manipulación de las muestras en el laboratorio y su dedicación y trabajo con ellas.

A todas aquellas personas que durante estos años han estado a mi lado, *amigos y compañeros de Nefrología*, que de una u otra forma han contribuido a que esta tesis haya llegado a buen fin y han confiado plenamente en mí.

Y sobre todo a *mi familia*, por el apoyo, cariño y comprensión que me brindan día a día haciendo que lo imposible sea posible. *Sois el pilar que sustenta mi vida.... Gracias por todo.*

Índice

	Página
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Enfermedad renal crónica (ERC)	3
1.1.1 Concepto y clasificación	3
1.1.2 Epidemiología	5
1.1.2.1 Epidemiología de la ERC en España	6
1.1.3 Etiología	7
1.2 ERC y enfermedad cardiovascular (ECV).....	8
1.2.1 Espectros de la ECV en la ERC	9
1.2.1.1 Miocardio	9
1.2.1.2 Vasos sanguíneos	10
1.2.2 Aterosclerosis y arterioesclerosis	10
1.2.2.1 Aterosclerosis	10
1.2.2.2 Arterioesclerosis	11
1.2.3 Factores de riesgo cardiovascular en la ERC	12
1.2.3.1 Factores de riesgo tradicionales	13
1.2.3.1.1 Hipertensión arterial	13
1.2.3.1.2 Diabetes Mellitus	14
1.2.3.1.3 Dislipemia	14
1.2.3.1.4 Obesidad	16
1.2.3.1.5 Tabaquismo	17
1.2.3.2 Factores de riesgo no tradicionales	17
1.2.3.2.1 Anemia	17
1.2.3.2.2 Hipertrofia ventricular izquierda	19
1.2.3.2.3 Microalbuminuria	20
1.2.3.2.4 Hiperhomocisteinemia	21
1.2.3.2.5 Activación del sistema renina-angiotensina- aldosterona	22
1.2.3.2.6 Metabolismo fosfo-calcio	22
1.2.3.2.7 Disfunción endotelial	24
1.2.3.2.8 Inflamación	25
1.2.3.2.9 Estrés oxidativo	27
1.2.3.2.10 Otros	30
1.3 ERC y nutrición	31
1.3.1 Definición	32

1.3.2 Mecanismos implicados en el DPE	32
1.3.3 Criterios diagnósticos del DPE	35
1.3.4 Prevalencia del DPE	35
1.3.5 DPE e inflamación	36
1.3.6 Implicaciones clínicas	37
1.3.6.1 Epidemiología inversa	37
1.3.6.2 DPE e infección y hospitalización	39
1.3.6.3 DPE y calidad de vida	40
1.3.6.4 DPE y mortalidad cardiovascular.....	40
1.3.7 Valoración del estado nutricional	42
1.3.7.1 Antropometría	42
1.3.7.2 Parámetros bioquímicos	44
1.3.7.3 Indicadores dietéticos útiles en la evaluación nutricional	45
1.3.7.4 Encuestas alimentarias	46
1.3.7.5 Indicadores clínicos de la desnutrición	46
1.3.7.6 Dimensión funcional del estado nutricional y pronóstico	46
1.3.7.7 Métodos bioeléctricos	48
1.3.7.8 Métodos usados en investigación	52
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO	55
3. OBJETIVOS	59
4. MATERIAL Y MÉTODOS	63
4.1 Diseño del estudio	65
4.2 Pacientes	65
4.2.1 Reclutamiento de pacientes	65
4.2.2 Criterios de inclusión y exclusión	65
4.2.2.1 Criterios de inclusión	65
4.2.2.2 Criterios de exclusión	66
4.3 Metodología	66
4.3.1 Revisión de Historias Clínicas	66
4.3.2 Toma de las muestras	66
4.3.3 Cálculo de la función renal	67
4.3.4 Procesamiento de las muestras	68
4.3.5 Metodología de trabajo para la valoración del estado nutricional	68
4.3.5.1 Parámetros antropométricos	68
4.3.5.2 Bioimpedancia eléctrica	71

4.3.6 Metodología de trabajo para la valoración del estrés oxidativo	73
4.3.6.1 Productos derivados de la oxidación molecular	73
4.3.6.1.1 Determinación de glutatión reducido, glutatión oxidado y malondialdehído	73
4.3.6.1.2 Determinación de 8-oxo-deoxiguanosina en ADN nuclear	75
4.3.7 Metodología de trabajo para la valoración de interleuquina 6	75
4.3.8 Metodología de trabajo para la valoración de interleuquina 18	76
4.3.9 Metodología estadística y soporte informático	78
5. RESULTADOS	81
5.1 Características generales de la población estudiada	83
5.1.1 Datos demográficos	83
5.1.2 Nefropatía causal	83
5.1.3 Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular	84
5.1.4 Prevalencia de enfermedad cardiovascular	84
5.1.5 Perfil bioquímico básico de la población a estudio	85
5.2 Estudio del estado nutricional	86
5.2.1 Parámetros antropométricos	86
5.2.1.1 Correlaciones de parámetros antropométricos	87
5.2.2 Parámetros bioquímicos	87
5.2.2.1 Correlaciones de parámetros bioquímicos	90
5.2.3 Bioimpedancia multifrecuencia	91
5.2.3.1 Correlaciones de los parámetros obtenidos por bioimpedancia	93
5.2.4 Correlación del ángulo de fase con parámetros antropométricos y bioquímicos	93
5.3 Estudio del estrés oxidativo	98
5.3.1 Resultados del estrés oxidativo	98
5.3.2 Correlaciones de parámetros oxidantes y antioxidantes	103
5.4 Estudio del estado inflamatorio	103
5.4.1 Resultados del estado inflamatorio	103
5.4.2 Correlaciones de parámetros inflamatorios	104
5.5 Relación del ángulo de fase con el estrés oxidativo y la inflamación	104
5.6 Relación entre el ángulo de fase, nutrición, estrés oxidativo e inflamación	107
5.6 Factores de riesgo cardiovascular, nutrición, estrés oxidativo e inflamación	107

5.7 Función renal, nutrición, estrés oxidativo e inflamación	108
5.8 Diabetes mellitus, nutrición, estrés oxidativo e inflamación	108
6. DISCUSIÓN	111
6.1 Consideraciones generales de la población estudiada	113
6.2 Análisis del estado nutricional	115
6.2.1 Valoración nutricional por antropometría	115
6.2.2 Valoración nutricional por parámetros bioquímicos	118
6.2.3 Valoración nutricional por bioimpedancia	121
6.2.4 Correlación del ángulo de fase con parámetros antropométricos y bioquímicos	125
6.3 Análisis del estrés oxidativo	129
6.4 Análisis del estado inflamatorio	135
6.5 Nutrición, inflamación y estrés oxidativo	138
7. CONCLUSIONES	143
8. FORTALEZAS Y DEBILIDADES	147
9. ANEXOS	151
10. BIBLIOGRAFÍA	171

1.- Introducción

1.1 ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

1.1.1 Concepto y clasificación

La enfermedad renal crónica (ERC) es un término genérico que define un conjunto de enfermedades heterogéneas que afectan la estructura y función renal. La variabilidad de su expresión clínica es debida, al menos en parte, a su etiopatogenia, la estructura del riñón afectada (glomérulo, vasos, túbulo o intersticio renal), su severidad y el grado de progresión. En el año 2002, la publicación de las guías K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) por parte de la National Kidney Foundation (NKF) sobre definición, evaluación y clasificación de la ERC¹ supuso un paso importante en el reconocimiento de su importancia, promoviéndose por primera vez una clasificación basada en estadios de severidad, definidos por el filtrado glomerular (FG) además del diagnóstico clínico. Estas guías fueron aceptadas en Noviembre de 2004 y ratificadas en 2006, por la Kidney Disease: Improving Global Outcomes (K/DIGO) con carácter internacional^{2 3}. Todas las guías posteriores han confirmado la definición de ERC como la presencia durante al menos **TRES MESES** (independientemente de la etiología) de:

☒ **FG inferior a 60 ml/min/1,73 m².**

☒ **o lesión renal** (definida por la presencia de anomalías *estructurales o funcionales* del riñón, que puedan provocar potencialmente un descenso del FG).

La *lesión renal* se pone de manifiesto directamente a partir de alteraciones histológicas en la biopsia renal (enfermedades glomerulares, vasculares, túbulo-intersticiales) o indirectamente por la presencia de *albuminuria*, alteraciones en el *sedimento urinario*, alteraciones *hidroelectrolíticas* o de otro tipo secundarias a patología tubular o a través de técnicas de *imagen*.

La duración es importante para distinguir la ERC de la patología aguda.

Recientemente, han sido publicadas las nuevas guías K/DIGO 2012⁴, en la que se introducen una serie de modificaciones: **“La ERC comprende las anomalías de la estructura o la función renal que persisten durante más de 3 meses con implicaciones para la salud y se clasifica en función de la causa, filtrado glomerular y rango de albuminuria”**

En primer lugar se introduce el concepto “con implicaciones para la salud”, reflejo de que aunque en el riñón existen diversas anomalías estructurales o funcionales, no todas afectan la salud. En segundo lugar, la nueva clasificación abarca la causa y la gravedad de la enfermedad. Destacan la importancia de identificar la causa de la ERC para predecir la evolución y orientar la elección del tratamiento etiológico. La gravedad está expresada por el nivel de FG y la albuminuria y está relacionada con el riesgo de resultados adversos, incluyendo la muerte y la afectación del riñón.

Por último, se ha mantenido la clasificación de las cinco etapas de la ERC basada en el nivel de FG, pero con nueva nominación sustituyendo el término estadio por categoría y creando una subdivisión de la categoría 3 (30 a 59 ml/min/1,73 m²) en categoría G3A (45 a 59 ml/min/1,73 m²) y categoría G3B (30 a 44 ml/1,73 m²).

Tabla 1. Clasificación de los estadios de la ERC según las guías K/DOQI 2012⁴

Categorías	Descripción	FG (ml/min/1.73 m ²)
---	Riesgo aumentado de ERC	≥ 60 con factores de riesgo*
1	Daño renal † con FG normal	≥ 90
2	Daño renal † con FG ligeramente disminuido	60-89
3A	FG moderadamente disminuido	59-45
3B		44-30
4	FG gravemente disminuido	15-29
5	Fallo renal	<15
5d		diálisis (HD o DP)
5t		trasplante renal

* **Factores de riesgo de ERC:** edad avanzada, historia familiar de ERC, hipertensión arterial, diabetes, reducción de masa renal, bajo peso al nacer, enfermedades autoinmunes y sistémicas, infecciones urinarias, litiasis, enfermedades obstructivas de las vías urinarias bajas, uso de fármacos nefrotóxicos, razas afroamericana y otras minoritarias en Estados Unidos y bajo nivel educativo o social.

† **Daño renal:** alteraciones patológicas o marcadores de daño, fundamentalmente una proteinuria/albuminuria persistente (índice albúmina/creatinina > 30 mg/g aunque se han propuesto cortes sexo-específicos en > 17 mg/g en varones y 25 mg/g en mujeres); otros marcadores pueden ser las alteraciones en el sedimento urinario y alteraciones morfológicas en las pruebas de imagen.

Tabla 2. Clasificación en categorías según albuminuria presente. Guías K/DOQI 2012⁴

Categorías	Descripción	Albuminuria mg/día	RAC equivalente mg/g
A1	Normal a levemente aumentada	<30	<30
A2	Moderadamente aumentada	30-300	30-300
A3	Severamente aumentada	>300	>300

RAC: ratio albuminuria/creatinuria

Hasta este momento la fórmula más recomendada para la estimación del FG es la ecuación abreviada del estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)⁵ como han

manifestado la mayoría de las sociedades nefrológicas, entre las que se encuentra la española⁶, la American Heart Association⁷ y guías clínicas como las del Joint National Committiee (JNC)⁸.

En el año 2009, el grupo Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)⁹ publicó una nueva ecuación elaborada a partir de una población con valores de FG más elevados y métodos de creatinina estandarizados. Esta ecuación, conocida como *CKD-EPI*, es recomendada por las nuevas guías KDIGO 2012 dado que presenta una mejor exactitud que MDRD. La imprecisión en valores altos¹⁰ la hace todavía poco útil para clasificar la ERC en los estadios 1 y 2, identificar estados de hiperfiltración y monitorizar entonces la pérdida de FG. Sin embargo, la mejora en la capacidad predictiva del FG, especialmente entre valores de 60 y 90 ml/min/1,73 m², así como de la predicción de mortalidad global y cardiovascular o del riesgo de presentar ERC terminal¹¹, determinan que en un futuro próximo CKD-EPI debería sustituir las fórmulas anteriores. A su vez, ya se están desarrollando nuevas fórmulas alternativas para mejorar la exactitud diagnóstica (tanto la precisión como el sesgo)¹², por lo que las nuevas guías KDIGO 2012 consideran aceptable el uso de fórmulas alternativas si se ha demostrado que mejoran la exactitud en comparación con la fórmula de CKD-EPI.

1.1.2 Epidemiología

La ERC se está convirtiendo en un importante problema de salud pública en todo el mundo. La carga actual de la enfermedad podría ser debido a un cambio en la patogenia subyacente de la ERC, así como por el envejecimiento de la población, el incremento de la prevalencia de sus factores de riesgo y por el diagnóstico precoz de la misma¹³. En Estados Unidos (EEUU) se ha publicado la posibilidad de duplicación de la población con ERC en una década (datos del USRDS: U S Renal Data System). En Europa, donde la incidencia de la ERC es claramente inferior a la de los EEUU, se ha detectado un incremento anual cercano al 5%¹⁴.

El impacto socio-económico de la ERC y sus complicaciones también son considerables. Se ha estimado que el coste total de todo el mundo para el tratamiento de pacientes con ERC supera el trillón de dólares¹⁵.

Teniendo en cuenta la progresión patogénica de la enfermedad renal, pacientes con ERC tienen un alto riesgo de progresión de la enfermedad a una etapa terminal, condición que requiere diálisis o trasplante de riñón para mantener la supervivencia a largo plazo de los pacientes y cuyo coste medio anual por paciente tratado con hemodiálisis (HD) es de 46.659,83 € (43.234 ±13.932 €) y de 32.432,07 € en diálisis peritoneal (DP)¹⁶.

1.1.2.1. Epidemiología de la ERC en España

En España, según los resultados publicados en 2010 del *estudio EPIRCE* (Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España) diseñado para conocer la prevalencia de la ERC en nuestro país y promovido por la Sociedad Española de Nefrología (SEN) con el apoyo del Ministerio de Sanidad y Consumo, entre enero de 2004 y enero de 2008, se estimó que aproximadamente el 10% de la población adulta sufría de algún grado de ERC¹⁷, siendo del 6,8% para los estadios 3-5 aunque existían diferencias importantes con la edad (3,3% entre 40-64 años y 21,4% para mayores de 64 años). Estos datos fueron obtenidos a partir de la medición centralizada de la concentración de creatinina sérica en una muestra significativa aleatoria y estratificada de la población española mayor de 20 años y a partir de la estimación del FG por la fórmula MDRD. En concreto, 5.4% de la población tenía un FG entre 45-59 ml/min/1,73m² (estadio 3A); 1.1% entre 30-44 ml/min/1,73m² (estadio 3B); 0.27% entre 15-29 ml/min/1,73m² (estadio 4) y un 0,03% tenían un FG menor de 15 ml/min/1,73m² (estadio 5). En pacientes seguidos en atención primaria con enfermedades tan frecuentes como la hipertensión arterial (HTA) o diabetes mellitus (DM), la prevalencia de ERC alcanzaba cifras del 35-40%¹⁸.

Otro estudio publicado en Nefrología a finales de 2007, sobre 7.202 pacientes que acudieron a los centros de atención primaria en España (*estudio EROCAP*)¹⁹ demostró que la prevalencia de un FG inferior a 60 ml/min/1,73 m² fue del 21,3%. Prevalencia que aumentaba hasta un 33,7% entre los pacientes mayores de 70 años. También se demostró que del total de pacientes con un FG inferior a 60 ml/min/1,73 m², el 37,3% tenían niveles normales de creatinina sérica, es decir, que existe una importante población con enfermedad renal crónica oculta, con disminución importante del FG, aunque presente unos valores de creatinina sérica normales.

Entre mayo y junio de 2007 se realizó un estudio con 14.758 pacientes adultos, mayores de 18 años, hospitalizados en 10 centros diferentes de España para la valoración de enfermedad renal en la población española ingresada en centros hospitalarios (*estudio ERPHOS*)²⁰. En éste se observó que el MDRD4 inferior a 60 ml/min/1,73 m² (estadios 3-5) estuvo presente en el 28,3% de los pacientes hospitalizados (24,2% en el varón y 33,2% en la mujer). El 14,2% presentaron un FG inferior a 44 ml/min/1,73 m² (estadio de ERC 3B, 4 y 5). Teniendo en cuenta la edad, el porcentaje de pacientes con un FG inferior a 60 ml/min/1,73 m² fue del 23,8% en el rango de 60-69 años de edad, del 39% en el rango 70- 79 años y del 54,6% en los mayores de 80 años.

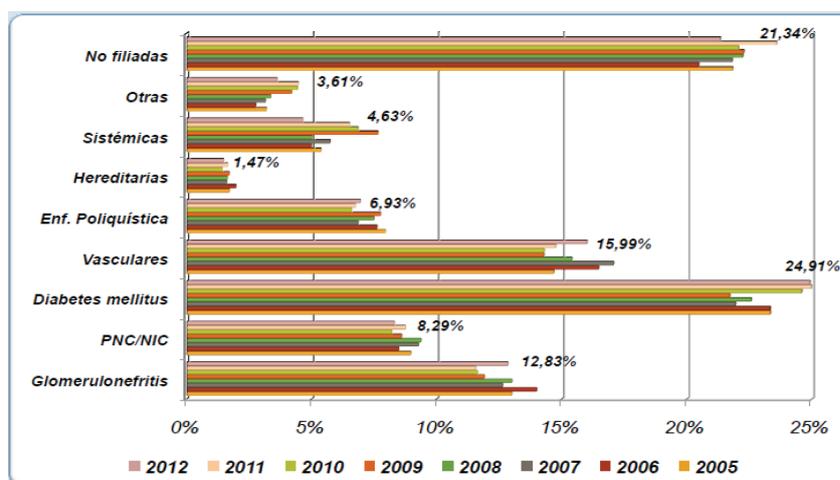
Según el Registro Español de Enfermos Renales (REER) a fecha de 31 de diciembre de 2013, en España existían 50566 pacientes con ERC estadio 5D (42,8% en hemodiálisis y 5,5% en diálisis peritoneal) y 26041 pacientes trasplantados (51,7%)²¹.

1.1.3 Etiología

Las glomerulonefritis eran una de las principales causas de enfermedad renal hace varias décadas. Hoy en día, las infecciones se han convertido en una causa menos importante de daño renal, al menos en el mundo occidental²². La corriente actual sugiere que la patología vascular y la diabetes son las dos principales causas de enfermedad renal en todo el mundo²³.

Según el anterior informe de Diálisis y Trasplante de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos del año 2012²⁴, los resultados para todo el conjunto poblacional haciendo referencia a la causa de entrada del paciente en diálisis fueron los siguientes:

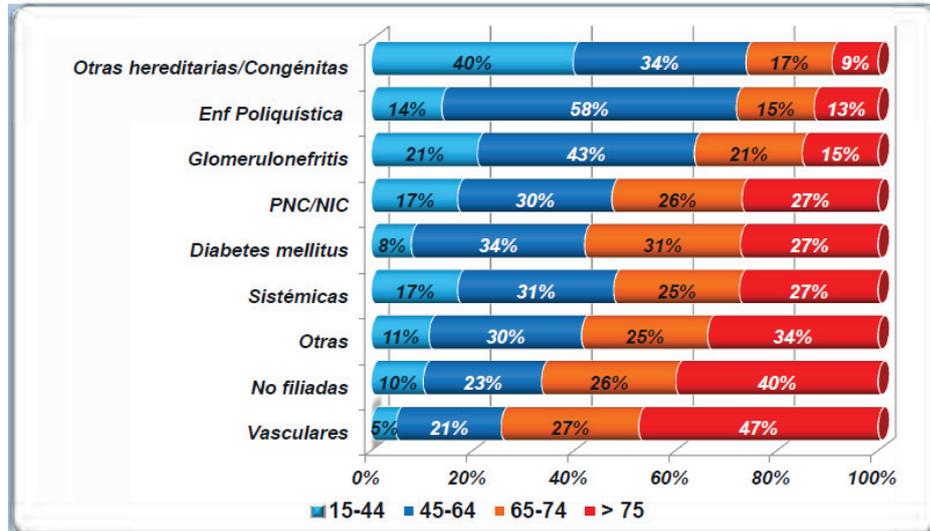
Figura 1. Causas de enfermedad renal primaria global. REER 2012.



Comparativamente, y respecto a registros anteriores, se describe un incremento de las causas vasculares y por glomerulonefritis, manteniéndose en la misma proporción el resto de las causas a excepción de las no filiadas y las sistémicas, cuyas proporciones disminuyen.

Al dividir la población renal en rangos de edad, observamos como la principal causa de entrada en diálisis varía:

Figura 2. Causas de enfermedad renal primaria por grupos de edad. REER 2013²¹.



1.2 ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La enfermedad cardiovascular (ECV), incluyendo accidente cerebrovascular (ACV), muerte súbita cardíaca, enfermedad coronaria, infarto agudo de miocardio (IAM) e insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), es responsable de la muerte prematura en aproximadamente un 50% de los pacientes de diálisis en Europa y América del Norte²⁵.

Aunque Lindner²⁶ estableció ya a principios de 1974 que los pacientes de diálisis tienen mayor prevalencia de ECV clínica en comparación con la población general, la fuerte asociación entre ERC leve y ECV no ha sido totalmente evidente hasta hace poco²⁷. En 2002, Henry y cols²⁸ informaban de que dicha asociación se aprecia ya desde estadios iniciales de la enfermedad renal y aunque el mecanismo detrás de esta asociación no estaba claro, no parecía involucrar a los factores de riesgo comunes como la HTA, DM, dislipemia, tabaco o la hiperhomocisteinemia, sino que deberían existir factores de riesgo propios del estado urémico. Estudios posteriores no sólo demostraban la asociación existente entre la reducción de la función renal y la elevada morbi-mortalidad cardiovascular persistente después de ajustar por los factores de riesgo tradicionales, sino que el *score* de Framingham infraestimaba el riesgo cardiovascular en los pacientes renales²⁹.

El estudio retrospectivo *Kaiser Permanent Center* evaluó el riesgo cardiovascular en pacientes con leves descensos del filtrado glomerular. El seguimiento en años posteriores demostró que sólo un 1% de los pacientes llegarían a fases avanzadas de insuficiencia renal pero sin

embargo, entre un 19% a un 24% con ERC leve-moderada, moriría de alguna complicación vascular en los siguientes cinco años³⁰.

En las fases avanzadas de ERC el riesgo cardiovascular es alarmante. Se ha demostrado como el riesgo se multiplica por cinco en pacientes con edades comprendidas entre 85-95 años respecto a la población sana, por 65 entre 45 a 54 años y por 500 en el grupo de 25 a 35 años. Visto de otro modo, el riesgo de ECV en un enfermo renal crónico de 30 años es similar al riesgo calculado para la población "no renal" en la década de 70 a 80 años²⁵.

Por todo ello, actualmente tanto las guías clínicas como las declaraciones de posición, definen la ERC como equivalente de riesgo cardiovascular *per se*, y recomiendan considerar a los pacientes en todas las etapas de la enfermedad como "**grupo de muy alto riesgo**" para el desarrollo de ECV⁷.

1.2.1 Espectro de la ECV en la ERC

Las manifestaciones de la ECV en la ERC se pueden clasificar en dos grupos según afecten al **miocardio** o a los **vasos sanguíneos**. Estos procesos fisiopatológicos no son mutuamente exclusivos y están, de hecho, estrechamente relacionados entre sí.

Como se describe más adelante, las manifestaciones clínicas del miocardio y la remodelación vascular incluyen: hipertrofia ventricular izquierda (HVI), aumento de la presión del pulso y enfermedad isquémica del corazón, los cuales son factores de riesgo independientes de mortalidad en pacientes con insuficiencia renal^{31 32 33}.

1.2.1.1 Miocardio

Las alteraciones de la homeostasis presente en la ERC como la HTA y la sobrecarga de volumen, dan lugar a alteraciones estructurales del miocardio³⁴.

Estos cambios estructurales incluyen: remodelación ventricular que puede conducir a HVI excéntrica o concéntrica, disfunción sistólica y diastólica con los resultantes síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca y arritmias.

Las anomalías de la estructura del miocardio son comunes en la ERC. En una cohorte de pacientes con ERC estadio 3 y 4 estudiada por Mc Mahon y cols³⁵ la prevalencia de HVI fue del 30%. Es más, en un estudio realizado por Mc Alister y cols³⁶ sobre una cohorte prospectiva de 754 pacientes procedentes de un centro hospitalario, la prevalencia de insuficiencia cardíaca varió de 5% a 21% entre los pacientes con FG de 15 a 60 ml / min / 1,73 m².

1.2.1.2 Vasos sanguíneos

Tanto la hemodinámica como el medio metabólico presente en la ERC facilitan la remodelación arterial. Las anomalías estructurales resultantes incluyen cambios en la luz arterial, así como en los componentes de la pared de los vasos³⁷.

Las manifestaciones de la enfermedad incluyen: la formación a nivel de la íntima de la placa aterosclerótica y cambios estructurales de la pared arterial, tales como aumento del colágeno, calcificación y aumento de la matriz extracelular, que resultan en arteriosclerosis. Dichas alteraciones aumentan la rigidez de la aorta y las grandes arterias, facilitando la elevación de la presión sistólica y la presión del pulso, lo que determina el desarrollo de HVI y un deficiente llenado coronario durante la diástole. Este desequilibrio entre el aumento de la masa miocárdica a perfundir y la deficiente perfusión coronaria contribuye al desarrollo de la isquemia miocárdica³⁸.

Existe una alta prevalencia de aterosclerosis y arteriosclerosis en la ERC. Un estudio realizado mediante angiografía coronaria en pacientes en prediálisis estadio 5 sin antecedentes de enfermedad coronaria, evidenciaba que el 53% de la cohorte tenía estenosis coronaria significativa (> 50%)³⁹. En el estudio prospectivo *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)* llevado a cabo en EEUU desde 1987 y prevista su finalización en 2016, se objetivaba ya en sus inicios como la prevalencia de enfermedad coronaria sintomática alcanzaba la cifra del 11% entre las personas con ERC versus el 4% entre los pacientes sin enfermedad renal⁴⁰. Mourad y cols⁴¹ demostraron también la existencia de una asociación significativa entre la rigidez arterial, estimada por la velocidad de onda de pulso, y la función renal en una cohorte de pacientes con filtrado glomerular medio de 68,5 ml / min / 1,73 m².

1.2.2 Aterosclerosis y arterioesclerosis

1.2.2.1 Aterosclerosis.

La inflamación, engrosamiento y calcificación de la íntima se denomina *aterosclerosis*⁴². Se caracteriza por placas cargadas de lípidos, principalmente limitados a la túnica íntima de la pared arterial, junto con microinflamación sobreañadida, de distribución irregular y focal y que afecta predominantemente arterias de conducción medianas: coronarias epicárdicas, carótida, ilíaca y femoral⁴³. Las características morfológicas de la placa de ateroma en pacientes con ERC son distintas a las de la población no renal, e incluyen una mayor calcificación y aumento del espesor de la íntima y media⁴⁴.

La prevalencia de la enfermedad ateromatosa en la ERC es elevada, aunque no está claro si esto es un resultado directo de la disfunción renal o la agrupación de factores de riesgo como la HTA, DM y la inflamación que acompañan invariablemente a la ERC.

Un estudio del grosor íntima-media de Finlandia mostró un índice de placa cuatro veces mayor en los pacientes con ERC (prediálisis, diálisis y post-trasplante) en comparación con los controles⁴⁵. En un estudio canadiense reciente, en comparación con un grupo control de referencia, el riesgo relativo ajustado de infarto agudo de miocardio fue de 1,4 en los pacientes con ERC no diabética y de 2,7 en diabéticos estadios 3 y 4 de la ERC en comparación con 2,0 para la diabetes y 3,8 para los sujetos con infarto de miocardio previo. Cuando la proteinuria grave estuvo presente, sin embargo, el riesgo relativo de infarto de miocardio en la ERC no diabética se igualó al de la población diabética⁴⁶. También hay un aumento de la prevalencia de enfermedad vascular periférica y cerebral en la ERC de acuerdo con datos del USRDS, aunque hay que recordar que estos datos no están ajustados por factores de riesgo comórbidos que se sabe están fuertemente asociados con la placa de ateroma (DM e HTA)⁴⁷. Recientemente ha sido publicado el estudio español *Nefrona*, estudio prospectivo observacional multicéntrico diseñado para evaluar la prevalencia y evolución de la ateromatosis subclínica en pacientes con ERC moderada-severa, en el que se ha objetivado la presencia de placa aterosclerótica en un 70,5% de los pacientes con ERC estadio 3 y un 70% con ERC estadio 4-5 frente al 50% de los controles. Un hallazgo interesante ha sido la alta tasa de placas femorales, incluso en pacientes sin ateromatosis carotídea (entre 10 y 12%)⁴⁸.

Existe una clara evidencia de interacción adversa entre ERC y grandes eventos ateroscleróticos. La evolución después de un síndrome coronario agudo o accidente cerebrovascular son mucho peores en la ERC que en la población general^{49 50}. Por ejemplo, en el síndrome coronario agudo con elevación del ST, los pacientes en diálisis (tratados con angioplastia primaria) tenían una tasa de mortalidad al año de casi el 60% con una mortalidad total del 41%⁵¹.

1.2.2.2 Arteriosclerosis.

La *arteriosclerosis* es la fibrosis, engrosamiento, endurecimiento y calcificación de la capa arterial media en grandes y medianas arterias. En contraste con la focal y desigual distribución de la aterosclerosis, la arteriosclerosis afecta a la túnica media de forma contigua y difusa, es concéntrica y no se extiende a la luz arterial a menos que haya placa de ateroma coexistente. Aterosclerosis y arteriosclerosis, por lo general, pueden ser fácilmente distinguibles en las radiografías simples como calcificaciones irregulares frente a la pista de tranvía lineal⁵².

Varios estudios han demostrado que la calcificación arterial medial está asociada con importantes cambios en la microestructura de la pared arterial: aumento del depósito de matriz extracelular, cuerpos apoptóticos y degradación de la elastina. El mayor contenido de colágeno junto con la hiperplasia e hipertrofia de las células musculares lisas vasculares causan el engrosamiento de la pared arterial, que en combinación con la calcificación resultan en el aumento de la rigidez arterial⁵³.

Dicho aumento de rigidez arterial parece jugar un papel central en la causalidad de la ECV en la ERC. La fuerte asociación entre rigidez arterial y aumento de mortalidad de los pacientes en diálisis ya fue demostrada hace más de 10 años⁵⁴, y actualmente se ha visto que el proceso parece comenzar desde estadios iniciales de la enfermedad renal, aunque su valor pronóstico sigue sin ser probado⁵⁵.

La pérdida de distensibilidad arterial expone al miocardio, cerebro y riñones a mayores presiones sistólicas y mayores fluctuaciones de presión, resultantes en infarto cerebral, daño microvascular renal y aumento de riesgo de insuficiencia cardíaca, arritmias, infarto y progresión de la insuficiencia renal⁵⁶. Mientras que la presión sistólica alta incrementa la postcarga del ventrículo izquierdo, la presión diastólica baja reduce la perfusión coronaria promoviendo isquemia y mayor dependencia de la perfusión coronaria sistólica⁵⁷.

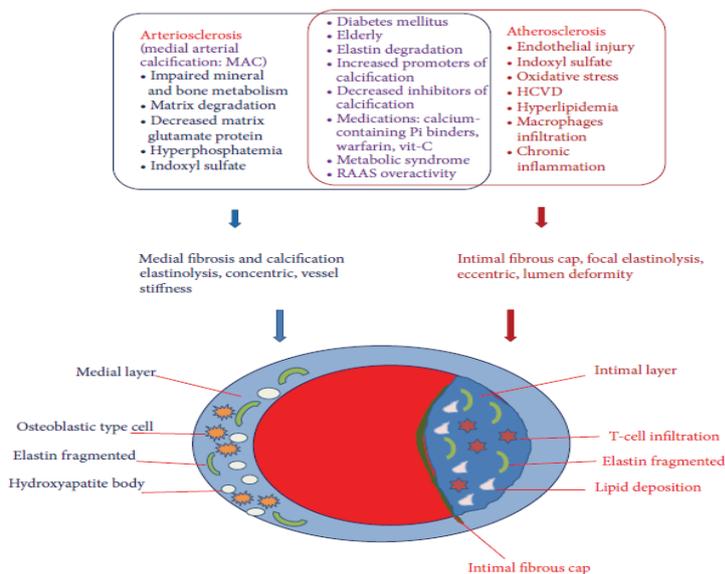
A pesar de la asociación establecida entre el grado de rigidez arterial y la carga de la placa de ateroma⁵⁸, estudios recientes no han podido demostrar una influencia significativa de los factores de riesgo aterosclerótico tradicionales en el desarrollo de la arteriosclerosis, lo que sugiere que serían factores alternativos los que conducirían a este proceso⁵⁹.

1.2.3 Factores de riesgo cardiovascular en la ERC

Tanto los factores de riesgo tradicionales como los no tradicionales se han implicado en el desarrollo de ECV en el enfermo renal.

Los factores de riesgo tradicionales son los que se definen en el estudio de Framingham y se utilizan para predecir los resultados de cardiopatía coronaria en la población general. Los factores de riesgo no tradicionales son los factores relacionados con la uremia que aumentan en prevalencia a medida que disminuye la función renal y contribuyen al exceso de riesgo de ECV observado en la ERC.

Figura 3. Factores de riesgo asociados a la aterosclerosis y la arterioesclerosis en la ERC.



Kuo-Cheng Lu, Chia-ChaoWu, Jen-Fen Yen, et al. Review Article: Vascular Calcification and Renal Bone Disorders. The Scientific World Journal 2014; 63:70-75.

1.2.3.1 Factores de riesgo tradicionales

1.2.3.1.1 Hipertensión arterial

Existe una estrecha relación entre enfermedad renal e HTA. Entre un 70 a un 80% de los pacientes con ERC tienen HTA y su prevalencia aumenta a medida que el filtrado glomerular disminuye, de hecho incluso cifras leves o moderadas de HTA se comportan como factor de riesgo importante de progresión de la enfermedad renal⁶⁰. En el estudio español *COPARENAL*, realizado con 2501 pacientes con ERC, se observó una elevada prevalencia de HTA (presión arterial > 130/80 mmHg), ya que estaba presente en el 83% de los pacientes⁶¹.

La angiotensina II, implicada en mecanismos patogénicos responsables de la HTA, es capaz de actuar como un potente estímulo de enzimas pro-oxidantes como la NADPH oxidasa, incrementando la producción de especies reactivas del oxígeno (ERO) y consecuentemente el estrés oxidativo. Las ERO pueden producir vasoconstricción de forma directa o disminuyendo la disponibilidad del óxido nítrico, induciendo también disfunción endotelial⁶². Además, el descenso del óxido nítrico y el aumento de las ERO pueden activar otra serie de mecanismos involucrados en la génesis de la aterosclerosis (oxidación de moléculas de LDL-colesterol, quimiotaxis de monocitos-macrófagos y proliferación de células espumosas). La presión

sanguínea elevada sobre las células de la pared vascular ejerce un mecanismo mecánico de estiramiento que estimularía también la producción de angiotensina II y de ERO y provocaría la activación de factores de crecimiento de matriz extracelular, colaborando así en el proceso aterosclerótico^{63 64}.

1.2.3.1.2 Diabetes Mellitus

La DM está reconocida como la principal causante y responsable de la progresión de enfermedad renal. Entre un 20 a un 40% de los pacientes con DM tipo II desarrollará nefropatía y muchos de ellos precisarán de tratamiento sustitutivo renal⁶⁵. La DM está íntimamente asociada a la ECV y varios estudios como el *Copenhagen Heart Study* o el *INTERHEAT* han llevado a considerar a la diabetes como una auténtica enfermedad vascular⁶⁶. La hiperglucemia es un importante factor de riesgo para el desarrollo de micro y macroangiopatía y el estricto control de la glucemia protege frente la ECV⁶⁷. En el riñón, la hiperglucemia estimula de manera directa factores de crecimiento, como angiotensina II y TGF-B, en las células tubulares y a nivel glomerular en probable relación con el estrés oxidativo⁶⁸.

La aterosclerosis es la más común de sus complicaciones y presenta un desarrollo temprano y rápido en los pacientes diabéticos, afectando tanto grandes como pequeños vasos⁶⁹. A nivel molecular la hiperglucemia disminuirá la producción de óxido nítrico y aumentará la producción de ERO, favoreciendo la glicosilación de lipoproteínas con la consiguiente formación de productos finales de glicación avanzada (AGES: advanced glycation end products) que conducirán a su vez a una mayor inhibición del óxido nítrico, provocando agregación plaquetaria, migración de macrófagos, formación de células espumosas y oxidación de las partículas lipídicas de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c), todo lo cual favorecerá el desarrollo y la progresión de la aterogénesis, máxime en un ambiente de uremia^{70 71}.

La relación entre función renal y aterogénesis es por tanto recíproca, ya que la diabetes es un poderoso factor de la arteriosclerosis y enfermedad renal y por otro lado la insuficiencia renal acelera la progresión de la aterosclerosis en pacientes diabéticos, lo cual la convierte en un factor de riesgo independiente.

1.2.3.1.3 Dislipemia

Las anomalías lipídicas frecuentemente acompañan y agravan la patología renal, favorecen la aterogénesis acelerada y la progresión de la ECV⁷². Ciertas alteraciones enzimáticas presentes en la insuficiencia renal, como la reducción de la lipoprotein lipasa y de la lecitina-colesterol acetiltransferasa, producen un acumulo de

partículas altamente aterogénicas^{73 74}. El patrón de las alteraciones lipídicas puede variar entre las diferentes situaciones de afectación renal, dependiendo especialmente del grado de insuficiencia renal y proteinuria.

Los depósitos de lipoproteínas y de células espumosas a nivel del mesangio, sugieren que a dicho nivel tiene lugar la oxidación de las lipoproteínas, las cuales estimularán la inflamación y a producción de citoquinas fibrogénicas, así como la disfunción endotelial con superproducción de endotelina y tromboxano, además de la activación del sistema renina-angiotensina^{75 76 77}. Además, estas lipoproteínas tienen capacidad inmunogénica por lo que se han podido aislar inmunocomplejos LDLoxidadas-Ig antiLDLoxidadas en pacientes diabéticos con nefropatía diabética, lo que indica que los lípidos puede contribuir a la progresión de la afectación renal a través del daño mediado por inmunocomplejos. Otros estudios experimentales han demostrado que la hipercolesterolemia inducida por dieta condiciona disfunción endotelial, inflamación y fibrosis intrarrenal, daño vascular, remodelado microvascular y glomeruloesclerosis, estando el estrés oxidativo en el centro de estos efectos^{78 79 80}.

Varios estudios en población general y en pacientes renales han documentado que la dislipemia se correlaciona con el descenso de la función renal, sin embargo, no hay bases suficientes para poder sustentar que la dislipemia es un factor independiente de afectación renal, si bien parece clara la existencia de un sinergismo entre dislipemia, HTA y DM para la progresión de la ERC hacia estadios finales⁸¹.

Las estatinas han demostrado ser eficaces en reducir la mortalidad de origen cardiovascular y global en la población general, sin embargo, el papel de estos fármacos en los pacientes con ERC es todavía controvertido. Un reciente metaanálisis, *The Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration*, indicaba que el tratamiento con estatinas reducía, por cada 1 mmol/l de descenso de colesterol LDL, un 20% el riesgo de infarto de miocardio o muerte coronaria, ictus o revascularización coronaria; pero no hubo una reducción global del riesgo de mortalidad cardiovascular, corroborando lo ya descrito en 2008 en otro metaanálisis⁸².

Tanto el estudio *SHARP*⁸³ (*Study Heart and Renal Protection*) como el *AURORA*⁸⁴ (*A Study to Evaluate the use of Rosuvastatin on Regular Haemodialysis: an assesment of survival and cardiovascular events*), realizados con pacientes renales en diálisis, tampoco demostraron disminución de mortalidad global con el tratamiento con estatinas.

1. 2.3.1.4 Obesidad

La obesidad se ha descrito también como factor de progresión de insuficiencia renal y su correlación con la proteinuria es evidente, estando asociada en pacientes HD, con una mayor probabilidad de producir un evento coronario.

Varios mecanismos explican cómo la obesidad condiciona HTA al incrementar la reabsorción tubular de sodio, desplazando así la curva de presión-natriuresis y produciendo expansión de volumen, tras la secreción de angiotensinógeno por parte de los adipocitos viscerales. Por otro lado, la asociación de DM y dislipemia con obesidad es un hecho bien demostrado, y todo ello facilita el desarrollo de la arteriosclerosis en estos pacientes obesos y con daño renal. Los mecanismos propuestos de lipotoxicidad incluyen: liberación de partículas aterogénicas (lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y triglicéridos), reclutamiento de células inflamatorias y estimulación de la proliferación de las células mesangiales, depósito de matriz extracelular, y síntesis de citoquinas inflamatorias^{85 86 87 88}.

Además la obesidad es un marcador de síndrome metabólico, cuya prevalencia está aumentando progresivamente y que contribuye al desarrollo de DM, HTA y ECV. Se ha descrito una interesante coincidencia entre obesidad, síndrome metabólico y enfermedad renal, al mismo tiempo que la susceptibilidad de padecer insuficiencia renal aumenta con el número de componentes de síndrome metabólico^{89 90 91}. Dentro de la constelación de factores de riesgo que definen el síndrome metabólico se encuentra la intolerancia a la glucosa en asociación con hiperinsulinemia y resistencia a la insulina. Un estudio prospectivo de pacientes no diabéticos en hemodiálisis demostró una asociación significativa entre la resistencia a la insulina y la mortalidad por ECV⁹².

Un novedoso factor de riesgo que ha sido el foco de la investigación reciente en la enfermedad renal es la *adiponectina*. La adiponectina, una hormona de los adipocitos, está inversamente relacionada con varios parámetros metabólicos tales como el índice de masa corporal, glucosa, y la insulina y se ha postulado que es un biomarcador para el síndrome metabólico. Disminución de los niveles plasmáticos de adiponectina se ha asociado con un mayor riesgo de mortalidad por ECV en una cohorte de pacientes de hemodiálisis⁹³.

Otros mecanismos de daño glomerular, secundarios a la insulino-resistencia corresponden a: Estimulación dependiente de insulina de la liberación del factor beta de transformación de crecimiento (TFG-β) de las células mesangiales, el cual actúa como mediador del depósito de matriz extracelular; aumento de la síntesis de endotelina por parte de las células endoteliales; y liberación de productos del stress oxidativo^{94 95}.

1.2.3.1.5 Tabaquismo

El tabaco es un factor de riesgo cardiovascular indiscutible con gran poder predictor de aterosclerosis. En los pacientes renales se ha demostrado la relación del tabaco con morbilidad y mortalidad cardiovascular, así como con la progresión de ERC en pacientes estadios 2,3 y 4 y en trasplantados renales^{96 97}. En análisis secundarios de estudios como el Framminghan Heart Study, CHS y el ARIC, se ha establecido correlación entre tabaco e insuficiencia renal⁹⁸. El tabaco favorece la peroxidación lipídica y la activación de factores de crecimiento como TGF-β y la endotelina, así como el estrés oxidativo. Esto junto a efectos hemodinámicos condicionados por acción vasoconstrictora directa, puede conllevar a la isquemia intrarrenal⁹⁹.

1.2.3.2 Factores de riesgo no tradicionales

1.2.3.2.1 Anemia

La anemia es uno de los factores de riesgo más estudiado a día de hoy. Su incidencia aumenta con el declinar de la función renal, siendo de un 25 % en ERC estadio 3, un 44% en estadio 4 y cerca del 90% en estadio 5¹⁰⁰. Mientras este fenómeno ha sido reconocido por más de 50 años, el mecanismo no está completamente entendido, pero parece ser multifactorial.

Por una parte se asocia con una reducción en el número de eritrocitos, acortamiento de su vida media aproximadamente en un 50% y aumento del estrés oxidativo hacia éstos; todo en relación al medio urémico presente en los pacientes con ERC^{101 102}.

Por otro lado se ha demostrado que la homeostasis del hierro en los pacientes con ERC se halla alterada. Los niveles de transferrina, proteína transportadora del hierro absorbido por el tracto gastrointestinal y liberado de los macrófagos, están disminuidos en la ERC, perjudicando la movilización del hierro¹⁰³. A esto se le suma el exceso de producción de hepcidina, que reduce la absorción intestinal de hierro e impide su cesión por parte de los macrófagos al actuar sobre la ferroportina, proteína de membrana de enterocitos y macrófagos, encargada de la internalización intracelular del hierro para su degradación¹⁰⁴.

Otro factor importante es la deficiencia de eritropoyetina (EPO) asociada a la ERC. La EPO es una hormona glicoproteica producida por los fibroblastos intersticiales a nivel del córtex renal y médula externa, cuya función principal es la regulación de la producción de eritrocitos según la demanda y oferta de oxígeno existente¹⁰⁵. Se ha postulado que el déficit de EPO en esta población es consecuencia de la conjunción de: daño microvascular, hipoxia crónica, estrés oxidativo y neuropatía autonómica¹⁰⁶.

Varios estudios han sugerido que la anemia es el principal factor de riesgo no convencional porque produciría una hipoxia tisular con un consecuente aumento del volumen

cardiaco. Esto desencadena HVI e isquemia miocárdica finalizando en insuficiencia cardiaca congestiva o enfermedad coronaria.

En 1999, un estudio seccional-cruzado mostro que la prevalencia de HVI fue del 26,7% (detectada por ecocardiografía) en pacientes con $FG >50\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, 30,8% en aquellos con FG entre $25-49\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ y 45.2% en aquellos con $FG <25\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$. En el análisis multivariante realizado por los mismos investigadores, se determinó que la concentración de hemoglobina era un factor de riesgo independiente para el desarrollo de HVI, con un incremento en el riesgo de HVI del 32% por cada 0,5g/dl en la disminución de la hemoglobina¹⁰⁷. De igual modo, se observó también que el FG estaba asociada a un aumento del riesgo de HVI, con un incremento del mismo del 3% por cada 5ml/min que declinaba el FG lo que podría llegar a justificar la elevada incidencia de ECV en esta población teniendo en cuenta adicionalmente que al inicio de la diálisis, más de 80% de los pacientes poseen un ventrículo izquierdo de estructura y función anormal, y una tasa de mortalidad 20-40 veces más alta que la población general^{108 109}.

Luego estudios intervencionistas comenzaron a evaluar el beneficio de la administración de EPO. Un estudio basado en datos del *Medical Evidence Forms*¹¹⁰ encontró que la EPO administrada antes del inicio de la diálisis, se asociaba con mejor pronóstico, cuando se comparó con pacientes no tratados. Hayashi y cols¹¹¹ encontraron reducciones de la masa ventricular izquierda con la corrección parcial de la anemia en 4 meses y una disminución posterior en la masa ventricular con normalización del hematocrito a los 12 meses¹¹². Un análisis retrospectivo de 89.193 pacientes con ERC estadio 5 de Medicare encontró que el tratamiento con EPO prediálisis se asociaba con un hematocrito más elevado al inicio de la diálisis y un riesgo menor de mortalidad al año de dializarse el paciente.

Sin embargo, varios estudios también sugirieron que la normalización del hematocrito da lugar a resultados desfavorables. En el *Normal Hematocrit Study* (NHS) de los Estados Unidos, 1233 pacientes en HD con enfermedad cardiaca isquémica o ICC fueron asignados al azar para lograr un hematocrito del 30% o 42%. Los autores concluyeron que la administración de EPO para lograr un hematocrito del 42% en pacientes tratados en HD con evidencia clínica de fallo cardiaco o cardiopatía isquémica no estaba recomendada¹¹³.

A estos resultados le siguieron otros con similares conclusiones, como en el *Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency* (CHOIR), cuya conclusión del fue que el nivel de hemoglobina de 13,5 g/dl se asoció a mayor riesgo sin mejorar la calidad de vida¹¹⁴. A pesar de estos datos no alentadores, se diseñó en 2004 el estudio TREAT (*Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy*) randomizado doble ciego para evaluar prospectivamente si llevar la hemoglobina a 13 gr/dl disminuía la incidencia de eventos

cardiovasculares en pacientes diabéticos con deterioro renal. En la población de este estudio no se observó beneficio cardiovascular al superar los niveles de hemoglobina de 12 gr/dl, y sí hubo mayor incidencia de accidentes cerebrovasculares¹¹⁵.

Actualmente, no está claro si la causa del aumento de riesgo cardiovascular es secundario al uso de EPO en grandes dosis (pero parece ser que sí) o a la corrección de la anemia buscando como objetivo niveles altos de hemoglobina.

1.2.3.2.2. Hipertrofia ventricular izquierda

La HVI se ha identificado como el parámetro estructural cardíaco que aumenta de manera más notable el riesgo cardiovascular, siendo un factor predictivo independiente de morbimortalidad¹¹⁶. La HVI, especialmente la forma concéntrica, se asocia con una disminución de la compliance del ventrículo izquierdo, lo que conlleva una disfunción diastólica¹¹⁷.

La HVI aumenta la resistencia vascular coronaria y produce un desequilibrio entre el aumento de la demanda miocárdica de oxígeno por el ventrículo hipertrófico y la reserva coronaria disminuida¹¹⁸. Este hecho y la rigidez de los grandes vasos que contribuye a la alteración de la perfusión miocárdica, podría explicar la elevada prevalencia de cardiopatía isquémica en ausencia de estenosis coronaria significativa en pacientes en diálisis¹¹⁹. La fibrosis intersticial es especialmente marcada en los pacientes urémicos¹²⁰, contribuye a la isquemia miocárdica e induce inestabilidad eléctrica al favorecer las arritmias de reentrada, lo que puede favorecer la muerte súbita, frecuente en estos pacientes¹¹⁸. En estudios prospectivos de pacientes en diálisis la HVI se asocia con un mayor riesgo de disfunción diastólica, fallo cardíaco recurrente y muerte^{31 108 121}

En el curso de la enfermedad renal la HVI se desarrolla precozmente y su prevalencia aumenta de forma inversa al nivel de función renal¹²². Se ha visto como la masa del ventrículo izquierdo aumenta progresivamente durante el tratamiento con diálisis, incluso en pacientes normotensos¹²³. Tras el trasplante renal, la HVI y la miocardiopatía dilatada mejoran, principalmente durante los dos primeros años, aunque no se normalizan¹²⁴.

Los mecanismos implicados en el desarrollo de esta complicación son la sobrecarga de presión y la sobrecarga de volumen. La sobrecarga de presión es inducida por la HTA, la rigidez de las grandes arterias (arteriosclerosis) o la estenosis aórtica, y conduce al desarrollo de HVI concéntrica. La sobrecarga de volumen es inducida por la hipervolemia crónica, la anemia o la circulación hiperdinámica generada por el acceso vascular (fístula arterio-venosa), que se asocian con un aumento del gasto cardíaco y favorece el desarrollo de una HVI excéntrica¹¹⁷.

Para un mismo nivel de presión arterial, los pacientes renales presentan un índice de masa del ventrículo izquierdo superior al de pacientes no renales, indicando que otros factores

contribuyen a su desarrollo¹²⁵. Existe una relación inversa entre niveles de hemoglobina y masa del ventrículo izquierdo en pacientes en diálisis¹¹⁷ y en trasplantados renales¹²⁴, apoyando el papel de la anemia en el desarrollo de esta complicación. Los cambios en la estructura y geometría arteriales en pacientes renales se asocian con aumento de la rigidez arterial y un retorno más precoz de las ondas reflejas que favorece el desarrollo de HVI. De hecho, la velocidad de la onda pulso (un marcador de rigidez arterial) se relaciona estrecha y directamente con la masa del ventrículo izquierdo en pacientes en diálisis^{117 126}. Otros factores que se han implicado en su desarrollo son el hiperparatiroidismo secundario (la hormona paratiroidea es un factor facilitador del crecimiento de los miocardiocitos), la activación del sistema renina-angiotensina y de la endotelina-1 locales, la hiperactividad simpática, la apnea del sueño, la inflamación, la hiperhomocisteinemia, los niveles elevados de dimetilarginina asimétrica (ADMA), o las calcificaciones valvulares o vasculares, entre otros^{117 126 127}.

1.2.3.2.3 Microalbuminuria

La albuminuria es un predictor de riesgo cardiovascular bien establecido¹²⁸. Se ha demostrado que su implicación es independiente del riesgo asociado al deterioro de función renal y que los mecanismos patogénicos deben de ser diferentes. De hecho, se piensa que la albuminuria sería un predictor de riesgo cardiovascular más potente que un deterioro ligero del FG¹²⁹.

Estudios prospectivos han demostrado que la excreción de albúmina, a niveles muy por debajo de los puntos de corte utilizados para definir la microalbuminuria (MA), es un predictor independiente de ECV. En el estudio de Gröningen, que encuestó a más de 40.000 personas, la MA fue un potente predictor de episodios cardiovasculares en la población general a partir de cifras de excreción urinaria de albúmina (EUA) previamente definidas como normales (< 30 mg/24 h)¹³⁰. En los participantes del *Third Copenhagen City Heart Study*, una MA > 9 mg/min se asoció a un riesgo relativo de 2 para cardiopatía isquémica y 1,9 para muerte al cabo de 5-7 años¹³¹. Datos del estudio *HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation)* confirmaban que la MA es un factor continuo de riesgo incluso a partir de valores tan bajos como 4,4 mg/min (0,5mg/mmol); y que cada incremento de 0,4 mg/mmol suponía un aumento del riesgo de sufrir algún tipo de episodio cardiovascular del 5,9%. Es más, la MA fue el más potente predictor de evolución cardiovascular adversa en diabéticos, muy superior al tabaquismo, la presión diastólica y el colesterol¹³². Un posterior análisis de los datos del estudio *LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study)* no sólo relacionó con el riesgo cardiovascular la albuminuria basal, sino también el impacto de la reducción de ésta en la incidencia de episodios¹³³.

Potencial explicación para estos resultados de aumento de riesgo cardiovascular es que la MA se asocia con otros factores de riesgo cardiovascular como anomalías en la fibrinólisis, la inflamación y la dislipemia. El aumento de la EUA sería el reflejo glomerular de un aumento generalizado de la permeabilidad endotelial. Un estado inflamatorio de bajo grado jugaría también un papel importante en este escenario. De hecho, la inflamación se ha relacionado con ambas disfunción endotelial y albuminuria¹³⁴.

1.2.3.2.4 Hiperhomocisteinemia

La homocisteina (Hcy) es un aminoácido que contiene sulfuro y se produce como consecuencia de la transmetilación de la metionina. La evidencia inicial sugiere que las elevaciones de la Hcy en plasma se asocian con aumento de riesgo de enfermedad coronaria o ACV. Esta evidencia se basa tanto en estudios retrospectivos como prospectivos. En 1995, un meta-análisis inicial de estudios observacionales sobre niveles de Hcy y ECV, reportó que una elevación de 5 $\mu\text{mol/L}$ en plasma de Hcy aumentaba un 70% el riesgo de ECV¹³⁵. El *Homocysteine Studies Collaboration Group* realizó un metanálisis para evaluar el papel de la Hcy en poblaciones que aparentemente estaban sanas al momento del reclutamiento. Una disminución en plasma de la Hcy del 25% ($\sim 3\mu\text{mol/L}$) se asociaba con una reducción del 11% en el riesgo de ECV (95%IC, 4% a 17%) y con una reducción del 19% en el riesgo de ACV (95%IC, 5% a 31%), después de ajustar por edad, sexo, presión arterial sistólica y colesterol total¹³⁶.

El incremento en plasma de Hcy es una consecuencia metabólica común de la insuficiencia renal. En pacientes con enfermedad renal los niveles de Hcy se encuentran entre 2 a 3 veces más altos de lo normal¹³⁷. En realidad, las concentraciones de Hcy sistémica se incrementan con disminuciones progresivas del FG¹³⁸. Estudios prospectivos de pacientes con enfermedad renal sugieren que tales incrementos colocan a estos pacientes en mayor riesgo de presentar ECV. Un aumento de la concentración plasmática de Hcy de 10 $\mu\text{mol/L}$ se ha asociado con un aumento en el riesgo de ECV de 1.8 veces¹³⁹.

El mecanismo que liga la hiperhomocisteinemia a la ECV parece incluir daño endotelial directo, incremento en la oxidación de LDLc y alteración de la agregación plaquetaria mediada por tromboxano, disminución de la expresión de trombomodulina y activación de la proteína C, junto a aumento en la proliferación de la célula muscular lisa^{140 141}

¹⁴².

1.3.2.3.5. Activación del sistema renina-angiotensina aldosterona

La activación del renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) tiene lugar en la ERC a través de múltiples mecanismos, en parte como adaptación a la pérdida de masa renal funcionante y los cambios de la hemodinámica renal. La angiotensina II estimula la NADPH oxidasa, que da lugar a anión superóxido y estrés oxidativo, agrava la disfunción endotelial y promueve mediadores inflamatorios como citocinas y quimiocinas, así como factores de crecimiento, moléculas de adhesión, el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI 1) y el superóxido barrido de óxido nítrico. Todo ello contribuye a más disfunción endotelial, remodelado vascular y aterosclerosis progresiva¹⁴³.

Aunque el riñón produce y secreta renina a la circulación sistémica, es la sobreactivación del SRAA local lo que sustancialmente contribuye a la HTA sistémica. La abundancia de receptores AT1 en el riñón lo hacen muy susceptible a los efectos de la angiotensina II, debido a que las concentraciones de ésta en el espacio intersticial renal y el túbulo proximal son más elevadas que en plasma¹⁴⁴. La angiotensina II interactúa con el óxido nítrico en las células musculares lisas renales, células mesangiales y la matriz extracelular¹⁴⁵.

Los datos clínicos confirman la trascendencia de la activación del SRAA en la ERC. Los agentes bloqueadores del SRAA han conseguido mayor impacto que otros fármacos en la reducción del riesgo de muerte, infarto de miocardio, ictus, DM y deterioro renal¹⁴⁶. Han demostrado beneficios en pacientes con insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular, post-IAM, HTA, nefropatía, enfermedad arterial periférica, DM, ictus o accidentes isquémicos transitorios, aunque el beneficio absoluto depende del grado de activación del SRAA¹⁴⁷.

1.3.2.3.6 Metabolismo fosfo-calcio

En la ERC existe un cambio en la composición del metabolismo óseo y mineral sistémico. Esta alteración se ha definido como *CKD-MBD (Chronic KidneyDisease-Mineral and Bone Disorder)* y se sabe que el recambio óseo alterado es su complicación más frecuente.

En los pacientes con ERC, la desregulación del metabolismo del calcio y del fósforo contribuye de manera primordial a la calcificación vascular. Niveles elevados de calcio y fósforo tienen efectos directos sobre las células musculares lisas vasculares (CMLV): estimula la diferenciación osteogénica/condrogénica, la liberación de vesículas, la apoptosis, la pérdida de inhibidores y la degradación de matriz extracelular que conduce a la calcificación vascular¹⁴⁸.

Hace veinte años ya se sugirió la existencia de asociación inversa entre la densidad mineral ósea y la calcificación aórtica¹⁴⁹. Varios estudios señalaban posteriormente una conexión desconcertante entre calcificación vascular, metabolismo óseo alterado y aumento de la mortalidad^{149 150}. Por otra parte, es probable que calcificaciones vasculares severas se

relacionen con mayor frecuencia de fracturas no traumáticas, tanto en la población general como en los pacientes renales¹⁵⁰. Hasta ahora, tanto la osteoporosis como la calcificación vascular se consideraban trastornos del envejecimiento. Sin embargo, un nuevo estudio sugiere que además del envejecimiento, hay otros factores biológicos que influyen en la conexión entre calcificación vascular y metabolismo óseo alterado, y que contribuyen a la arteriosclerosis y la osteoporosis¹⁵¹.

En la última década, la hiperfosfatemia se ha demostrado como un factor independiente de ECV y disminución de la densidad mineral ósea¹⁵². La alteración del metabolismo del fósforo ocurre temprano en pacientes con FG inferior a 60 ml / min, como se evidencia por el aumento de los niveles de *fibroblast growth factor 23* (FGF23) en suero, incluso antes de que se objetive un aumento de hormona paratiroidea (PTH)^{153 154}. El FGF23 también contribuye directamente a la deficiencia de vitamina D activa mediante la inhibición de 1 α -hidroxilasa en el riñón¹⁵⁵. Además, el aumento de FGF-23 influye sobre otros sistemas, puesto que promueve la HVI y el deterioro de la función renal, aumentando de este modo la mortalidad¹⁵⁶.

El fosfato puede conducir a cambios en la pared de los vasos promoviendo la calcificación, la cual no es simplemente el resultado de la precipitación de calcio y fósforo de la circulación. La hiperfosfatemia estimularía a las CMLV para la formación de micropartículas, las cuales al ser secretadas disminuirían la secreción de anexina II, reducirían la angiogénesis, aumentarían la producción de especies reactivas del oxígeno e inflamación, y facilitarían la apoptosis celular. A esto se le suma el hecho de que las CMLV en ambiente de hiperfosfatemia no logran expresar las proteínas habituales del músculo liso y expresan genes reconocidos como marcadores de osteoblastos como runt-related transcription factor 2 (Runx2) / core binding factor- α 1 (Cbfa1), bone morphogenetic protein-2 (BMP2), osteopontina y fosfatasa alcalina. Todo ello conduce al depósito de minerales en la matriz extracelular a través de vesículas ricas calcio y fósforo¹⁵⁷, en una secuencia estrictamente regulada y cuyo grado de calcificación es proporcional al nivel de fosfato en sangre¹⁵⁸. Con la liberación de éstos y por efecto de las proteínas procalcificantes comienza la nucleación y acumulación de hidroxiapatita, la misma base estructural de hueso calcificado^{159 160}

Hay muchos factores endógenos que inhiben la calcificación de la pared arterial en condiciones saludables, tales como la proteína de la matriz Gla (proteína MGP), fetuina-A, y pirofosfato.

La proteína MGP sintetizada por las CMLV¹⁶¹ se encuentra en la interfaz entre el tejido normal y las lesiones mineralizadas de las arterias calcificadas de pacientes con ERC o diabetes. El mecanismo preciso no está claro; puede inhibir BMP2 bloqueando la inducción del fenotipo

osteoblástico de CMLV, o puede unirse directamente a la hidroxiapatita. Se ha demostrado como su deficiencia puede causar calcificaciones arteriales severas^{162 163}.

La Fetuina-A es la principal responsable de inhibir la precipitación mineral espontánea a partir de suero. Inhibe la precipitación de novo de fosfato de calcio y la calcificación dentro de las CMLV, evitando la formación vesicular. Muchos estudios muestran que niveles bajos de fetuina-A se relaciona con progresión de la aterosclerosis, calcificación aórtica, y aumento de mortalidad cardiovascular en pacientes con ERC^{164 165}.

Se ha visto concentraciones de pirofosfato más bajas en los pacientes de diálisis en comparación con controles sanos y es una de las razones por las que los pacientes de diálisis son más susceptibles a la calcificación vascular¹⁶⁶. El pirofosfato puede directamente reducir la formación de hidroxiapatita dentro de las CMLV, así como la disminución de formación de nanocristales¹⁶⁷.

Respecto a la PTH, sólo ha demostrado tener algún efecto *in vitro* acelerando o favoreciendo la calcificación de las CMLV, pero no se ha podido demostrar ninguna asociación directa o independiente a nivel clínico¹⁶⁸.

Un estudio mostró que los niveles de PTH eran proporcionales a los scores de calcificación¹⁶⁹. En contraste, otra investigación demostró que la PTH no podía inducir calcificación vascular pero podría un efecto sinérgico con la hiperfosforemia, probablemente a causa de una asociación indirecta entre el remodelado óseo y la actividad osteoclástica con un resultado perjudicial¹⁷⁰.

1.3.2.3.7. Disfunción endotelial

La disfunción endotelial es considerada el evento inicial en el desarrollo de aterosclerosis. Además, el endotelio modula las propiedades mecánicas y geométricas de las grandes arterias y la remoción del endotelio produce un aumento del diámetro arterial. Por ello, la disfunción endotelial podría estar implicada no sólo en el desarrollo de la aterosclerosis, sino también en el remodelado vascular (arteriosclerosis) y, en definitiva, en el elevado riesgo cardiovascular descrito en los pacientes urémicos¹⁷¹.

Desde hace años se ha descrito la existencia de una lesión endotelial crónica en la uremia, como se demuestra por un patrón típico de elevación de los niveles de diversas glicoproteínas derivadas del endotelio en el suero de pacientes urémicos, tales como el factor von Willebrand (FvW), PAI-1, trombosmodulina, etc. y factores vasoactivos liberados por el endotelio (endotelina); así como por la liberación disminuida de estos factores tras la estimulación del endotelio (óxido nítrico, FvW, activador tisular del plasminógeno (t-PA)), el

aumento de los niveles circulantes de moléculas de adhesión (ICAM 1, VCAM1, E-selectina) y el aumento de niveles de citoquinas proinflamatorias^{172 173 174}

Más recientemente se ha demostrado que la vasodilatación endotelio-dependiente está disminuida en el paciente renal. La función endotelial in vivo está alterada en la insuficiencia renal crónica tanto en prediálisis como en diálisis (peritoneal y hemodiálisis), como se demuestra por la respuesta vasodilatadora disminuida a varios estímulos, como la isquemia, hipertermia o acetilcolina^{173 175}. Además, en el estudio de Annuk y cols¹⁷⁶ se observó una correlación inversa entre vasodilatación endotelio-dependiente y aclaramiento de creatinina, indicando que la disfunción endotelial progresaba con el deterioro de la función renal.

Aunque es preciso ahondar en el estudio de la acción de las toxinas urémicas en esta disfunción endotelial, existe marcada evidencia de la implicación de la molécula dimetil-arginina asimétrica (ADMA) (un inhibidor endógeno de la enzima óxido nítrico sintasa) en este proceso¹⁷⁷. Dado que la ADMA sufre aclaramiento renal, se encuentran niveles elevados en los pacientes con ERC. Es más, se ha demostrado que se comporta como un factor independiente de disfunción endotelial y de mal pronóstico en pacientes en HD¹⁷⁸. Por otro lado, Ravani y cols¹⁷⁹ demostraron que la ADMA se comportaba como un marcador potente e independiente de riesgo cardiovascular.

La significación clínica de la alteración de la vasodilatación endotelio-dependiente en la uremia es todavía desconocida. Un estudio reciente ha demostrado que la disfunción endotelial per se es un marcador de eventos cardiovasculares futuros en pacientes hipertensos¹⁸⁰. Además, Pannier y cols¹⁸¹ han demostrado que existe una relación entre vasodilatación endotelio-dependiente y los parámetros de remodelado cardiovascular en pacientes urémicos, sugiriendo que la disfunción endotelial estaría implicada en el remodelado cardiovascular urémico (arteriosclerosis, HVI). El mismo grupo observó una correlación entre niveles de endotelina y el grosor de la capa íntima-media arterial o el grado de aterosclerosis, sugiriendo la implicación de este péptido de origen endotelial en el remodelado cardiovascular urémico.

1.3.2.3.8 In inflamación

La respuesta inflamatoria no es sólo una respuesta local, sino que puede ser un proceso sistémico reflejado en el aumento de marcadores bioquímicos como reactantes de fase aguda, citoquinas y moléculas de adhesión. Varios estudios han encontrado relación entre la insuficiencia renal y algunos de estos marcadores, como la Proteína C Reactiva (PCR), interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y fibrinógeno, incluso en pacientes

con ligero deterioro de la función renal, sugiriendo que la ERC es un proceso inflamatorio de bajo grado¹⁸², siendo los leucocitos polimorfonucleares y los linfocitos CD14+/CD16+ mediadores clave en este proceso^{182 183}.

Existen evidencias de como el estado inflamatorio en pacientes con ERC aumenta con el grado de disfunción renal¹⁸⁴, siendo máximo en los pacientes de diálisis¹⁸⁵. De hecho, la inflamación persistente puede ser factor de riesgo de progresión de la ERC y los marcadores inflamatorios predictores del deterioro de la función renal. Este hecho podría ser consecuencia de que moléculas inflamatorias como TNF- α o IL-6 podrían comportarse como toxinas contribuyendo a las complicaciones de la uremia¹⁸⁶.

Las causas de este estado inflamatorio en los pacientes con ERC serían el aclaramiento renal disminuido de citoquinas proinflamatorias, el estado urémico, el estrés oxidativo, la presencia de otras comorbilidades (ICC, hipervolemia, DM, enfermedades inflamatorias, etc.), la enfermedad de base (por ejemplo, una enfermedad sistémica), o las infecciones persistentes. En pacientes en HD la exposición a membranas de diálisis (especialmente las celulósicas que son menos biocompatibles), la baja calidad bacteriológica del dializado, la presencia de cuerpos extraños (prótesis de PTFE, catéteres) que pueden además presentar infección evidente u oculta, o de injertos renales no funcionantes también pueden contribuir. En pacientes en diálisis peritoneal pueden tener un papel contribuyente los episodios clínicos o latentes de peritonitis o la exposición a la solución de líquido peritoneal, que puede contener sustancias bioincompatibles o endotoxinas. En el trasplante renal la insuficiencia renal o el rechazo del injerto parecen contribuir al fenómeno inflamatorio^{187 188 189}.

En numerosos estudios prospectivos la inflamación, definida por unos niveles elevados de PCR o de citoquinas proinflamatorias, es un potente predictor independiente de morbimortalidad cardiovascular y total en la mayoría de estudios con pacientes con ERC, diálisis o trasplantados^{189 190}; así como predictores de enfermedad coronaria y eventos cardiovasculares¹⁸⁷. La inflamación es un fenómeno crítico en la fisiopatología de la aterosclerosis. La inflamación se asocia con un perfil proaterogénico con elevación de la lipoproteína-A (Lp(a)), fibrinógeno, disfunción endotelial, alteración de las lipoproteínas, así como una disminución de apolipoproteína A1 (Apo-A1), entre otras^{186 187 188}. Además el depósito de PCR sobre las células endoteliales es capaz de reducir la producción de óxido nítrico (al inhibir la expresión de la sintetasa endotelial de óxido nítrico (eNOs) y neutralizar el óxido nítrico producido por el endotelio sano), estimular la formación de endotelina-1 e inducir algunos pasos clave en la generación de la placa de arteriosclerosis (reclutamiento de monocitos y formación de las células espumosas)¹⁹¹. Se ha visto como los niveles de PCR se correlacionan con el grado de aterosclerosis carotídea en pacientes con ERC, en HD y en DP¹⁹²,

así como con su progresión en el tiempo en los pacientes de diálisis. También se ha relacionado con aterosclerosis de la aorta torácica e HVI en los pacientes de diálisis y trasplantados renales, mientras que su regresión durante el seguimiento se asoció inversamente con los niveles de PCR¹⁹³. En el *Nurses Health Study*, los niveles más altos de PCR, IL-6 y TNF α , se asociaron con mayor probabilidad de eventos coronarios en las mujeres con un aclaramiento de creatinina <74 ml / min¹⁹⁴. Otras citoquinas pro y anti-inflamatorias, incluyendo interleuquina-10 (IL-10), también pueden desempeñar un papel en el desarrollo de la ECV en la ERC¹⁹⁵.

La enzima mieloperoxidasa (MPO), presente en los neutrófilos, se considera uno de los vínculos más importantes entre la inflamación, el estrés oxidativo y la arteriosclerosis. Se considera que las EROS están implicadas en el proceso inflamatorio cuando la función renal disminuye. La inflamación es sensible al equilibrio redox, de manera que en presencia de oxidantes se activarán factores de transcripción genética como el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-KB), que regulará la transcripción de genes inflamatorios. De la misma manera un estado deplecionado de glutatión (proteína antioxidante) es también capaz de activar este factor¹⁹⁶.

Aunque la evidencia epidemiológica relaciona estrechamente la inflamación con un peor pronóstico en los pacientes renales, no existen estudios controlados que demuestren la eficacia de las estrategias antiinflamatorias para reducir el riesgo cardiovascular o la mortalidad en estos pacientes, por lo que no existe un tratamiento reconocido¹⁹⁷.

1.3.2.3.9 Estrés oxidativo

El estrés oxidativo puede ser considerado un desequilibrio en el ratio producción/degradación de especies reactivas del oxígeno (ERO). En condiciones normales, las ERO (que incluyen varios compuestos tales como aniones superóxido, peróxido de hidrógeno, radical hidroxilo, oxígeno singlete y ácido hipocloroso) se producen en las células de los mamíferos (en el interior de la mitocondria) durante la respiración aeróbica mediante la reducción del oxígeno¹⁹⁸. Además, existe una variedad de fuentes enzimáticas y no enzimáticas de ERO en los vasos sanguíneos así como en los diferentes tejidos, entre los que pueden ser incluidos: el dinucleótido de nicotinamida (fosfato) (NAD(P)H), el complejo enzimático oxidasa, la xantina oxidasa, las lipoxigenasas y las ciclooxigenasas¹⁹⁹. Un desacoplamiento de la óxido nítrico sintetasa (la enzima implicada en la producción de óxido nítrico) debido a la reducción de su cofactor BH₄, también puede contribuir a los niveles de ERO²⁰⁰.

La producción de ERO se mantiene en un rango normal de barrido a través de la actividad de varias enzimas tales como: superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, y otros

componentes (que constituyen defensas endógenas antioxidantes), como el glutatión reducido, iones de metales de transición, vitaminas liposolubles y el ácido ascórbico²⁰¹. Las ERO son parte del sistema de defensa no específico del organismo. Sin embargo, niveles excesivos de ERO pueden producir daño celular mediante la interacción con biomoléculas (proteínas, lípidos y ácidos nucleicos) y por lo tanto tener efectos negativos sobre la función y estructura de los tejidos, estando implicados en diferentes situaciones patológicas y enfermedades²⁰².

La disfunción renal se asocia frecuentemente con el estrés oxidativo. Se ha demostrado como los niveles de diferentes marcadores incluyendo plasma F2- isoprostanos, productos avanzados de proteínas de oxidación y malonildialdehído, se encuentran aumentados en pacientes con diferentes grados de función renal, incluyendo pacientes con ERC avanzada y diálisis^{203 204}. Parece ser que los niveles de ERO aumentan de forma gradual a medida que la función renal se deteriora. Diversos estudios han demostrado la existencia de correlaciones inversas entre distintos marcadores de estrés oxidativo y el filtrado glomerular²⁰⁵.

La patogenia del estrés oxidativo en la ERC es obviamente multifactorial e incluye diferentes causas. A medida que progresa el deterioro de la función renal se acumulan en el organismo una serie de moléculas que denominamos toxinas urémicas. Vanholder y cols²⁰⁶ han descrito recientemente toda una serie de estas toxinas que contribuirían al daño vascular. Estas sustancias retenidas pueden comportarse como substrato de posteriores modificaciones oxidativas en un medio urémico, motivo por el que alguna de ellas vería aumentada su toxicidad.

La presencia de otros factores comórbidos también relacionados con el estrés oxidativo como la diabetes mellitus, la dislipemia, la hipertensión y el envejecimiento^{199 207 208}, comúnmente presentes en la población con ERC, o la administración de hierro intravenoso para corregir la anemia asociada a la enfermedad, pueden agravar aún más la condición de estrés oxidativo asociado a la uremia²⁰⁹.

Por otra parte, no menos despreciable, los pacientes que reciben tratamiento con HD o DP están expuestos a otras circunstancias que pueden agravarlo. Sin embargo, el efecto que tienen las técnicas de sustitución renal sobre el balance oxidativo permanece sin aclarar.

El estrés oxidativo en la uremia podría ser la consecuencia de una mayor producción de ERO. Esta afirmación se basa en el hecho de que se ha objetivado un aumento de la actividad de la NAD (P) H oxidasa o su expresión en pacientes con ERC, incluso en estadios iniciales^{210 211}. Además, la presencia del polimorfismo p22phox del gen de la de la NAD (P) H oxidasa, subunidad β 242 C / T, está asociada con mayor *status* de estrés oxidativo en pacientes con

ERC y con complicaciones tales como requisito de diálisis y muerte en pacientes con insuficiencia renal aguda²¹².

No está claro si la defensa antioxidante en el paciente urémico se encuentra alterada o es la sobreproducción de ERO lo que conlleva al desequilibrio existente entre ambos en el paciente renal. En un estudio reciente que tuvo como objetivo evaluar el estado de estrés oxidativo en pacientes con ERC (edad: $66,2 \pm 13,6$ años) estadios 2-4 con FG entre 15-90 ml / min, los pacientes mostraron mayor grado de hidroperóxido de lípidos en plasma y niveles de LDL oxidadas que los sujetos control, sin embargo, no se observaron diferencias en la capacidad antioxidante total del plasma (TAC) en comparación con los pacientes con función renal normal²¹³. Del mismo modo, Karamouzisy cols²⁰³ han encontrado que los niveles de TAC se mantienen estables con la pérdida de función renal a pesar de un aumento gradual de isoprostanos. De hecho, sólo se ha observado una reducción del nivel de TAC en pacientes con fallo renal en etapa terminal. Sin embargo, sí que se ha reportado una reducción en los niveles plasmáticos o intracelulares de factores antioxidantes tales como superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, glutatión reducido intracelular, y thiol en pacientes con ERC²⁰²²¹³. Esta aparente discrepancia puede explicarse por el hecho de que TAC cuantifica nivel de actividad antioxidante de vitaminas (E y C), proteínas, lípidos, glutatión y ácido úrico. Por lo tanto, el aumento de ácido úrico que se produce en el ambiente urémico podría compensar la posible disminución de otros factores de defensa antioxidante, tales como vitaminas, a causa de la desnutrición que estos pacientes sufren²¹⁴.

Hace ya veinte años que Steinberg y cols avanzaron la hipótesis de que la capacidad aterogénica de las moléculas de LDL-Colesterol se incrementaba en gran medida cuando estas moléculas sufrían una modificación oxidativa²¹⁵. Durante la formación de la placa de ateroma las moléculas de LDLc-oxidadas capturadas por receptores (*scavengers*) de las células endoteliales conducirán a la transformación de monocitos tisulares en las llamadas *foam cells* (células espumosas), paso clave en la formación de la placa de arteriosclerosis. El análisis histológico de la placa aterosclerótica ha revelado la implicación de productos oxidativos en su formación. Se ha objetivado niveles elevados de LDLc oxidada en el paciente renal²⁰⁷. Este aumento de LDLc oxidada puede favorecer el proceso aterosclerótico y parece no ser la consecuencia de una mayor susceptibilidad a la oxidación de partículas de LDLc de la circulación, ya que los pacientes renales mostraban una sensibilidad a la oxidación inducida por cobre similar a las obtenida en controles²¹⁶.

La enzima MPO, es una de las proteínas más abundantes de las células leucocitarias ya que constituye aproximadamente hasta un 5% del total del contenido proteico de los neutrófilos y hasta un 1% del de los monocitos. Tiene por tanto, un importante papel en la

defensa frente a microorganismos. En presencia de peróxido de hidrógeno cataliza la oxidación de grupos *haluro*, convirtiéndolos en moléculas con alto poder oxidante²¹⁶. Se ha descrito actividad MPO localizada junto a las células espumosas, así como productos derivados de la oxidación de residuos proteicos como 3-clorotirosina y ditirosina, fruto de la oxidación, vía MPO, del aminoácido tirosina²¹⁷. Estas reacciones producidas por los monocito-macrófagos ponen de relieve la asociación entre inflamación, estrés oxidativo y arteriosclerosis. De hecho se ha documentado en amplios estudios poblacionales la relación entre el alto recuento leucocitario y rápida progresión de enfermedad aterosclerótica y eventos coronarios²¹⁸.

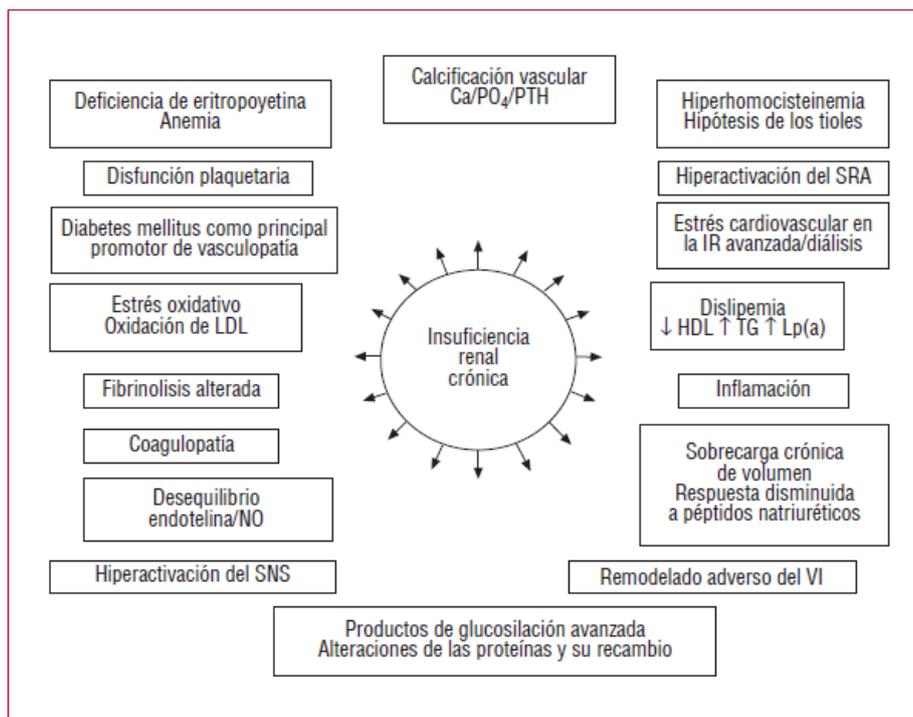
Resulta también interesante destacar que cuando se aíslan moléculas de lipoproteínas de alta densidad (HDLc) de pacientes con antecedentes de ECV, éstas contienen niveles mayores de clorotirosina que aquellas moléculas HDLc de individuos aparentemente sanos²¹⁹. Cuando la Apo A-I, la más abundante en HDL, sufre cloración por la MPO pierde su capacidad de eliminar moléculas de colesterol de las células por la vía ABCA1 lo que normalmente representa una importante vía de manejo del colesterol por parte de los macrófagos. Todas estas observaciones sugieren que los macrófagos pueden generar formas disfuncionantes de HDLc que contienen tanto lípidos como proteínas oxidadas.

Así pues, la lesión aterosclerótica es una localización potencial donde la oxidación es biológica y clínicamente importante²²⁰.

1.3.2.3.10 Otros

Se han descrito otros factores que estarían implicados en mayor o menor medida en el desarrollo de enfermedad cardiovascular en el enfermo con ERC, como: sobrecarga de volumen, hipotiroidismo subclínico, factores genéticos, síndrome de apnea-hipopnea del sueño, **malnutrición** (se profundizará más en el siguiente apartado) o alteraciones en la coagulación.

Figura 4. Factores de riesgo asociados a la aterosclerosis y la arterioesclerosis en la ERC



González Maqueda I et al. Enfermedad cardiovascular y función renal. Mecanismos patogénicos. Rev Esp Cardiol Supl. 2008;8:10-21.

1.3. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y NUTRICIÓN

En la ERC es muy prevalente la presencia de un síndrome caracterizado por cambios adversos en la nutrición y la composición corporal, sobre todo en los pacientes sometidos a diálisis, y que se asocia a una elevada morbilidad y mortalidad. Aunque la ingesta insuficiente de alimentos (*desnutrición verdadera*) debido a la falta de apetito y restricciones en la dieta contribuye a este problema, hay características del síndrome que no se pueden explicar por la desnutrición sólo. Muchas de las causas que contribuyen están directamente relacionadas con la enfermedad renal, incluyendo el aumento del gasto energético en reposo (GER), la inflamación persistente, la acidosis metabólica, trastornos endocrinos múltiples y el procedimiento de diálisis en sí mismo. Sin embargo, este síndrome comparte factores etiológicos que contribuyen a la caquexia en poblaciones no renales, incluyendo condiciones comórbidas asociadas como la disminución de la actividad física, la fragilidad y el envejecimiento.

1.3.1 Definición

Las alteraciones del estado nutricional se han descrito en la literatura con numerosos y confusos términos como malnutrición, sarcopenia, caquexia o síndrome de malnutrición-inflamación-aterosclerosis. Tales denominaciones describen una parte del problema, pero no engloban los múltiples mecanismos que influyen en la salud y el pronóstico del paciente. En 2008, la *Sociedad Internacional de Nutrición Renal y Metabolismo (ISRNM)*²²¹ propuso la adopción del término **protein energy wasting (PEW)** como nomenclatura unificadora y punto de partida hacia un mejor conocimiento y tratamiento de estos problemas en el paciente urémico. El término PEW no presenta una traducción fácil al castellano y desde el *Grupo de Trabajo en Nutrición de la Sociedad Española de Nefrología*²²² se ha propuesto la utilización del término **desgaste proteico energético (DPE)** como traducción más fiel del término anglosajón.

El DPE²²¹ se define como un estado patológico donde hay un descenso o desgaste continuado tanto de los depósitos proteicos como de las reservas energéticas, incluyendo pérdida de grasa y músculo. Podemos definirlo como una entidad patológica única en donde confluyen alteraciones puramente nutricionales con condiciones catabólicas. Ambas están fisiopatológicamente relacionadas, potenciadas entre sí, y crean un círculo vicioso que dificulta en la práctica clínica diferenciar ambos componentes.

1.3.2 Mecanismos implicados en el DPE

Las alteraciones implicadas en la malnutrición de la insuficiencia renal han sido recientemente revisadas por la ISRNM. La anorexia²²³ y el aumento del catabolismo proteico²²⁴ dan lugar a un desequilibrio energético, con un resultado final de un aumento del gasto energético y del consumo de las fuentes de almacenamiento energético.

Otros mecanismos fisiopatológicos implicados en el DPE de la ERC son la acidosis metabólica²²⁵, las alteraciones endocrinas²²⁶ la inflamación²²⁷ y la activación del sistema ubiquitina-proteasoma (UPS)²²⁸. Simultáneamente, otros aspectos como la dieta restrictiva, la pérdida de aminoácidos y micro-macronutrientes por las técnicas de diálisis²²⁹, la pérdida de sangre, la sobrecarga de volumen y otros factores psicosociales alteran el balance energético²³⁰.

Tabla 3. Causas de DPE en la ERC según ISRNM

1. Disminución ingesta proteica y energética

1.1 Anorexia

- Desregulación en los mediadores del apetito circulantes
- Desregulación hipotalámica de aminoácidos esenciales y no esenciales
- Toxinas urémicas

1.2 Dietas restrictivas

1.3 Alteración de los órganos envueltos en la nutrición (problemas dentarios y bucales, alteración gástrica y de la motilidad intestinal, dispepsia, infecciones bacterianas)

1.4 Depresión

1.5 Dificultad para preparar u obtener alimento

2. Hipermetabolismo

2.1 Aumento del gasto energético

- Inflamación
- Aumento de citoquinas proinflamatorias circulantes
- Aumento del estrés oxidativo
- Resistencia a la insulina secundaria a la obesidad
- Hiperadiponectinemia

2.2 Desórdenes hormonales

- Resistencia a la insulina
- Aumento de la actividad glucocorticoide

3. Acidosis metabólica

4. Disminución de la actividad física

5. Anabolismo disminuido

5.1 Ingesta de nutrientes disminuida

5.2 Resistencia hormona de crecimiento /factor de crecimiento insulínico -1

5.3 Deficiencia de testosterona

5.4 Niveles bajos de hormonas tiroideas

5.5 Pérdida de función renal residual

6. Comorbilidades y estilo de vida

6.1 Diabetes mellitus

6.2 Insuficiencia cardiaca crónica

6.3 Depresión

6.4 Enfermedad coronaria

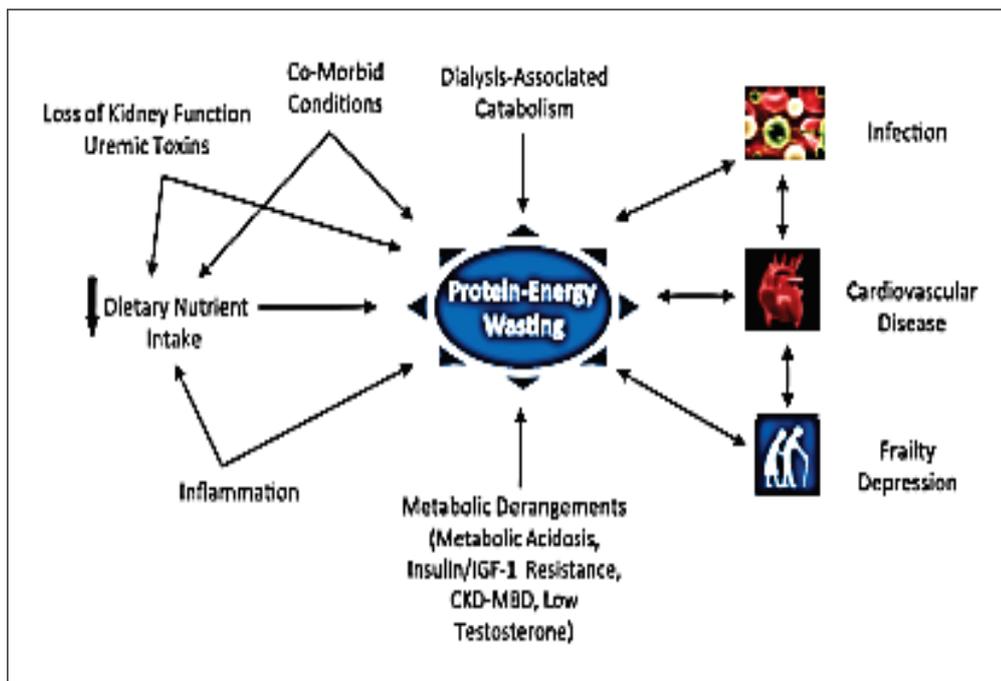
6.5 Enfermedad vascular periférica

Continuación Tabla 3. Causas de DPE en la ERC según ISRNM

<p>7. Diálisis</p> <p>7.1 Pérdida de nutrientes</p> <p>7.2 Inflamación</p> <p>7.3 Hipermetabolismo</p> <p>7.4 Pérdida de función renal residual</p>
--

Carrero J.J, Stenvinkel P, Cuppari L. Etiology of the Protein-Energy Wasting Syndrome in Chronic Kidney Disease: A Consensus Statement From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). Journal of Renal Nutrition 2013; 23: 77-90.

Figura 5. Modelo conceptual de las causas de DPE en la ERC e implicaciones clínicas directas



Carrero J.J, Stenvinkel P, Cuppari L. Etiology of the Protein-Energy Wasting Syndrome in Chronic Kidney Disease: A Consensus Statement From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). Journal of Renal Nutrition 2013; 23: 77-90.

1.3.3. Criterios diagnósticos del DPE

La ISRNM ha recomendado criterios diagnósticos. Se requiere cumplir al menos un criterio en tres de las cuatro categorías propuestas (criterios bioquímicos, masa corporal, masa muscular e ingesta)

Tabla 4. Criterios diagnósticos del síndrome de desgaste proteico-energético según ISRNM

<p>Criterios bioquímicos</p> <ul style="list-style-type: none">- Albúmina sérica < 3,8 g/dl (determinación por verde bromocresol)- Prealbúmina/transtirretina < 30 mg/dl (únicamente para pacientes en diálisis)- Colesterol sérico < 100 mg/dl <p>Masa corporal</p> <ul style="list-style-type: none">- Índice de masa corporal < 23 kg/m² (excepto en algunas áreas geográficas)- Pérdida de peso no intencionada de ≥ 5% del peso en tres meses o ≥ 10% en seis meses- Grasa corporal < 10% de la masa corporal <p>Masa muscular</p> <ul style="list-style-type: none">- Pérdida de la masa muscular de ≥ 5% en tres meses o ≥ 10% en seis meses- Disminución del área muscular del brazo > 10% en relación con el percentil 50 de la población de referencia- Generación/aparición de creatinina <p>Ingesta dietética</p> <ul style="list-style-type: none">- Ingesta proteica medida por la tasa de catabolismo proteico < 0,8 g/kg/día en diálisis o < 0,6 g/kg/día en pacientes con ERC estadios 2-5- Gasto energético calculado < 25 kcal/kg7día durante al menos dos meses
--

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;73:391-398.

1.3.4 Prevalencia del DPE

Las cifras tradicionales de prevalencia del DPE en la población de diálisis oscilan dentro de un amplio rango del 18-75 %²³¹. Ciertamente, la imprecisión de estas cifras nos impide sacar conclusiones válidas. Uno de los problemas es la variedad de las herramientas de valoración y monitorización y de los puntos de corte que se han empleado para obtener estas cifras. Otro es que la prevalencia del DPE en distintos países será un reflejo de la situación económica, el grado de desarrollo y la prevalencia de la malnutrición en la población general. Por último, y no menos importante, los estudios de prevalencia realizados hasta ahora incluyen pacientes estables, por lo que existe un sesgo al eliminar al paciente crítico o agudamente enfermo y que

probablemente presente DPE. Así, no es de extrañar que la prevalencia varíe en gran medida con la metodología empleada para su estimación y el lugar geográfico donde se estime.

En España, los primeros estudios sobre prevalencia de malnutrición datan de 1994 y analizaron en 29 pacientes en HD el estado nutricional por medio de medidas antropométricas como el pliegue tricipital, la circunferencia muscular del brazo, el IMC, las proteínas viscerales (albúmina), la tasa de catabolismo proteico normalizado (nPCR) y la ingesta proteica. Observaron que en una proporción considerable de pacientes (65 %) la reducción de las reservas de grasas y proteínas era más importante que lo que indicaba el peso corporal relativo (deficiente solo en el 38 % de ellos)²³². En ese mismo año, se publicaron las primeras y únicas tablas de parámetros antropométricos de una población española en HD (761 pacientes)²³³. En la muestra estudiada la prevalencia de malnutrición definida según parámetros antropométricos y marcadores bioquímicos (albúmina, transferrina, recuento de linfocitos) fue del 52 % en varones y del 46 % en mujeres. Los predictores de malnutrición fueron la edad avanzada, el índice de comorbilidad, el sexo masculino, el tiempo en HD y la nPCR. En un reciente análisis que incluyó a todos los pacientes de una unidad de diálisis (sin exclusiones) y se usaron los criterios de DPE de la ISRNM se observó una prevalencia del 37 %, que se incrementó al 41,1 % cuando los pacientes se siguieron durante dos años²³⁴. Las últimas guías de la S.E.N. de nutrición en ERC avanzada publicadas en el año 2008 recomiendan valorar el estado nutricional mediante la determinación de marcadores nutricionales, bioquímicos, antropométricos y de ingesta energética y proteica²³⁵.

1.3.5 DPE e inflamación

Estudios epidemiológicos han demostrado una fuerte asociación entre las complicaciones clínicas, la malnutrición y la inflamación en los pacientes en diálisis. Los términos *Malnutrición, Inflamación y Aterosclerosis*, **MIA** (del inglés, *Malnutrition, Inflammation and Atherosclerosis*) y *Síndrome-Complejo de Malnutrición- Inflamación*, **MICS** (del inglés, *Malnutrition-Inflammation Complex Syndrome*) han sido propuestos para indicar la combinación de estas condiciones en estos pacientes. A pesar de que no existe mucha literatura al respecto, la sospecha es que dicho proceso empezaría ya en fases iniciales de la enfermedad²³⁶.

Los marcadores de inflamación se encuentran aumentados en la mayoría de condiciones asociadas a la pérdida de masa muscular, incluyendo la ERC, cáncer, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar crónica, envejecimiento y síndrome de inmunodeficiencia adquirida. La pérdida muscular debido a la inflamación se ha atribuido a

citoquinas inflamatorias²³⁷. Varios estudios en animales evidenciaban como la infusión de TNF, IL-1 e IL-6 provocaba un aumento la degradación de las proteínas, lo que resultaba en atrofia muscular²³⁸. Posteriormente, nuevos estudios han corroborado como niveles circulantes elevados de IL-6, un biomarcador prominente de la inflamación, contribuye a la pérdida de proteína muscular de varias maneras: por la interacción con proteínas de fase aguda (incluyendo el suero amiloide A), por la alteración del metabolismo proteico al actuar sobre la vía de señalización de la insulina / IGF-1 a través de la vía de la fosfatidilinositol-3 quinasa, y por la utilización ineficaz de aminoácidos exógenos para la síntesis de proteínas musculares durante la HD, que provoca mayor actividad de caspasa-3 (un paso inicial que resulta en la pérdida de proteínas musculares)^{239 240}

Las citoquinas proinflamatorias también actúan sobre el sistema nervioso central disminuyendo el apetito y aumentando el GER, así como elevando el nivel de glucocorticoides al inducir directamente resistencia a la insulina y al factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) por parte del músculo esquelético (a través de la activación de NADPH oxidasas intracelulares)²⁴¹.

La inflamación se asocia con una disminución en la concentración de la albúmina secundaria a una reducción en su síntesis y vida media²⁴². La oxidación de proteínas, ADN y lípidos se produce durante periodos de severa inanición como resultado del agotamiento de antioxidantes en la dieta, de la autofagia, del agotamiento de las reservas proteicas y la inflamación²⁴³. Es interesante observar que el aumento de la señalización oxidativa se asocia con resistencia muscular a la insulina, pérdida de masa muscular y enfermedad aterosclerótica²⁴⁴. Por lo tanto, la inflamación aumenta el GER, la pérdida de músculo preferencial y la oxidación.

1.3.6 Implicaciones clínicas

1.3.6.1 Epidemiología inversa

En la evaluación de los factores de riesgo para morbimortalidad de los pacientes con ERC a menudo se observan tendencias paradójicamente opuestas a las observadas en la población general. La causa de estos fenómenos de epidemiología inversa se debe al efecto devastador que tiene el DPE sobre la supervivencia a corto plazo, no dejando tiempo suficiente a otros factores de riesgo tradicionales a actuar en la mortalidad a largo plazo²⁴⁵.

Entre los ejemplos más llamativos encontramos el caso de la *hipercolesterolemia*, que se asocia de manera inversa a la mortalidad en el paciente urémico. Cuando se segrega a los pacientes en función de si presentan o no DPE, se puede observar que en presencia de DPE la

hipercolesterolemia es un factor protector, mientras que en ausencia de DPE la hipercolesterolemia es un factor de riesgo. Ante el proceso de consunción energética que afronta el paciente, el colesterol en este caso se convierte temporalmente en un marcador de las reservas de grasa del organismo y, a mayor grasa, el paciente puede resistir esta consunción energética más tiempo²⁴⁶.

El mismo razonamiento se aplica a la paradoja de la *obesidad*, que en estudios observacionales aparece como un factor protector de mortalidad en los estadios finales de la ERC. Es lo que se conoce como **fenómeno de epidemiología inversa** o **paradoja de la obesidad urémica**. Los pacientes en diálisis, independientemente de la modalidad elegida, presentan una relación inversamente proporcional entre IMC y mortalidad²⁴⁷, difiriendo de la población general, en donde esta relación tiene forma de U (ambos extremos, malnutrición y obesidad, presentan un incremento de la mortalidad)²⁴⁶. En este caso, la obesidad supone un estado de exceso energético que ayuda a que el paciente resista el DPE. Sin embargo, la obesidad a largo plazo supone un factor de riesgo relacionado con inflamación, aterosclerosis y calcificación²⁴⁸. Ello es debido al carácter endocrino del adipocito y a la capacidad de modular estos procesos mediante la secreción de citocinas y adipocitocinas. La grasa endocrinológicamente activa, primordialmente la acumulada en el abdomen, propicia estos procesos. Por ello, la cantidad de grasa total (reflejo del bienestar de reservas energéticas) y la grasa abdominal (participante del riesgo asociado a la obesidad) pueden tener efectos opuestos sobre el riesgo del paciente²⁴⁹.

Otra explicación a la epidemiología inversa del IMC en la uremia es la incapacidad del IMC de diferenciar masa muscular, distribución corporal de grasa (abdominal frente a periférica) e hipervolemia. Así, pudimos observar recientemente que un IMC > 30 kg/m² no era capaz de discriminar un exceso de grasa corporal en un 65 % de los pacientes en diálisis²⁵⁰. Estudios recientes señalan que el tipo y distribución de la grasa, más que el total de esta, es un determinante factor de riesgo. En concreto, el acúmulo de grasa abdominal es un factor de riesgo y se asocia a una mayor secreción de adiponectinas proinflamatorias²⁵¹. Se ha descrito que tanto la leptina como la visfatina son activadores de la ECV y factores de riesgo de disfunción endotelial^{252 253}. Estudios observacionales basados en la cinética de la creatinina sugieren que el efecto protector del IMC en los pacientes en HD es debido a que indica una mayor masa muscular²⁵⁴. Posiblemente en los pacientes en diálisis es necesaria la conservación de ambos tejidos, grasa y músculo. En este sentido, un percentil bajo de circunferencia muscular del brazo, como indicador de masa muscular, y un percentil bajo de pliegue tricipital, como indicador de tejido graso, se relacionan en igual medida con mayor mortalidad en pacientes en hemodiálisis²⁵⁵. Por último, el riesgo de mortalidad aumenta cuando el IMC, la

creatinina y el peso disminuyen progresivamente, pero, si disminuye el peso y aumenta la creatinina, el riesgo de mortalidad se reduce²⁵⁶.

1.3.6.2 DPE e infección y hospitalización

La uremia se considera un estado de inmunodeficiencia adquirida y los pacientes con ERC tienen un alto riesgo de infección²⁵⁷. En el estudio *HEMO* la infección fue la primera causa de muerte (23 %) y el riesgo de mortalidad asociado a una infección durante el ingreso hospitalario fue del 15 %. Los factores que predisponen a la infección en el paciente con ERC según el estudio *HEMO* fueron la edad avanzada, la hipoalbuminemia, la terapia inmunosupresora y los catéteres como acceso vascular²⁵⁸. Paralelamente, en el estudio *DOPPS* la infección fue la causa del 55 % de las muertes en pacientes en HD y se relacionó con hipoalbuminemia, bajo nPCR y caquexia²⁵⁹.

La definición de estatus de malnutrición según el concepto de DPE conlleva una deficiencia en el sistema inmune y una alteración en la respuesta del huésped, por lo que se asocia a mayor susceptibilidad a las infecciones y a una lenta recuperación de las heridas²⁶⁰. El déficit de ciertos micro-macronutrientes favorece el estado de inmunodeficiencia. Algunos aminoácidos como la arginina y la glutamina intervienen y favorecen la respuesta inmune. Un déficit grave de zinc, vitamina B6 (piridoxina), vitamina C y ácido fólico altera la respuesta inmune, disminuye la producción de anticuerpos, causa disfunción de los leucocitos polimorfonucleares o linfocitos y retrasa la cicatrización y curación de las heridas²⁶¹. El paciente en HD con DPE estará expuesto a un mayor riesgo de infecciones y a sus complicaciones, aumentando la mortalidad. Por ejemplo, en la infección del virus de la hepatitis C la presencia de hipoalbuminemia y de un resultado elevado de la *escala MIS (malnutrition inflammation score)* se asocia independientemente con infección activa y mayor replicación viral²⁶².

En pacientes hospitalizados un estado nutricional deficiente retrasa la recuperación, prolonga la estancia hospitalaria, incrementa la tasa de infecciones y de reingresos, y aumenta la dependencia al alta y la necesidad de institucionalización. En pacientes en diálisis con estancias hospitalarias prolongadas y complicadas, se produce un rápido descenso de la albúmina y pérdida de peso, sobre todo en aquellos que presentan una desnutrición previa, edad avanzada, comorbilidad y anorexia²⁶³. Las recomendaciones de las guías de prevención y manejo de la desnutrición hospitalaria pueden ser muy útiles en los pacientes con ERC hospitalizados, puesto que incluyen el uso de suplementos y nutriciones parenterales para mejorar la situación nutricional²⁶⁴.

1.3.6.3 DPE y calidad de vida

Un aspecto a veces poco apreciado por el nefrólogo, pero que cada vez tiene más relevancia en la práctica clínica, es la repercusión de la enfermedad en el grado de funcionalidad del paciente. El impacto de la ERC sobre el funcionamiento global del paciente se puede recoger en encuestas de calidad de vida como *PROs (patient-reported outcomes)* y *QoL (health related quality of life)*, que evalúan el estado mental y funcional del paciente. La ERC se asocia a un pobre QoL y este conlleva un mayor riesgo de mortalidad²⁶⁵. Igualmente se ha relacionado QoL con marcadores de malnutrición, donde peores valores de QoL se asocian con niveles bajos de albúmina, creatinina plasmática, pérdida de tejido magro, principalmente muscular y alto porcentaje de grasa²⁶⁶. La mejoría de QoL se ha convertido en uno de los objetivos en los pacientes en diálisis.

La prevalencia de estados mentales de depresión y ansiedad es alta en los pacientes en diálisis²⁵⁸. Estos se enfrentan a situaciones como hospitalizaciones, ansiedad frente a los cambios en diálisis, restricciones en la dieta y agua, y a la adaptación de la diálisis a sus vidas cotidianas. El miedo a la incapacidad, la minusvalía y a una menor esperanza de vida son el origen de estas alteraciones del estado de ánimo. Se están desarrollando nuevos métodos y herramientas para medir la depresión y la ansiedad y se ha apreciado que la ansiedad está infradiagnosticada²⁶⁷.

1.3.6.4 DPE y mortalidad cardiovascular

Como ya se ha mencionado anteriormente, la tasa de mortalidad de los pacientes con ERC, especialmente la cardiovascular, es más alta que en la población general. Esta alta tasa de mortalidad persiste a pesar de corregir factores cardiovasculares tradicionales, como HTA, dislipemia, DM y de mejorar las técnicas de diálisis. El DPE se puede considerar un nuevo factor de riesgo. La presencia de DPE conlleva en el paciente renal la activación de mecanismos compensatorios y la desregulación de otros, lo que afecta a distintos órganos y sistemas, incluyendo sistema inmune, endocrino, músculo-esquelético, tejido adiposo, hematopoyético, gastrointestinal y mala adaptación a la activación de la cascada inflamatoria con lo que aumenta la mortalidad global.

En pacientes con ERC avanzada, la malnutrición y la presencia de DPE se relacionan de forma importante con la mortalidad cardiovascular²⁶⁸. Los nutrientes son necesarios para el correcto funcionamiento del organismo. Las restricciones dietéticas en el paciente urémico para limitar la ingesta de potasio, fósforo o sodio, entre otros, pueden conducir a deficiencias en otros nutrientes esenciales si no existe consejo dietético por parte del personal sanitario. Los nutrientes esenciales son necesarios para la síntesis de tejido y producción de energía, al

tiempo que son coenzimas en la mayoría de reacciones enzimáticas del organismo. Carencias nutricionales específicas como la deficiencia en selenio, magnesio o vitaminas D, tan comunes en el paciente renal, tienen consecuencias negativas en la capacidad antioxidante y antiinflamatoria y en el metabolismo óseo mineral. Por ello, el DPE se asocia a un mayor riesgo de infecciones y de muerte por causas infecciosas²⁶⁹. El déficit de vitaminas A, K y D se asocia a mayor mortalidad cardiovascular en el paciente en HD²⁷⁰. Hasta el 80 % de los pacientes en HD tienen déficit de vitamina K debido a una ingesta insuficiente (140 mg/día frente a 200 mg/día en pacientes sanos). La deficiencia subclínica de vitamina K hepática aumenta las proteínas inactivas no-carboxiladas dependientes de vitamina K y puede contribuir a aumentar el riesgo de fracturas óseas y de calcificación vascular. Los suplementos de vitamina K (menaquinona-7) disminuyen las proteínas no-carboxiladas en pacientes en HD y el tratamiento prolongado es capaz de aumentar la elasticidad vascular²⁷¹.

El DPE propicia un aumento del catabolismo muscular en el paciente urémico, tanto por la falta de nutrientes circulantes como por el efecto combinado de la inflamación sistémica, la acidosis metabólica, las toxinas urémicas y otros factores. La consecuencia es una pérdida de masa muscular que también afecta al tejido muscular de las arterias y el corazón, encontrándose asociaciones directas entre malnutrición, rigidez arterial y alteraciones en la estructura miocárdica. La distensión vascular continuada como consecuencia de la sobrecarga hidrosalina agrava este proceso y propicia la hipertrofia ventricular. Un ejemplo de cómo la desnutrición pura conlleva alteraciones en el sistema cardiovascular data del *experimento Minnesota*, realizado en 1944 durante la II Guerra Mundial. El objetivo era conocer mejor la fisiopatología de la desnutrición a que se veían sometidos los judíos en los campos de concentración. Se sometió a 36 voluntarios a una disminución controlada de la ingesta que resultó en la pérdida total del 25 % del peso. La desnutrición produjo una disminución del volumen cardíaco del 17 %, con disminución del gasto cardíaco, bradicardia, hipotensión, y disminución de la oxigenación periférica y de la contractilidad miocárdica²⁷².

La hipoalbuminemia es el biomarcador más común y frecuentemente usado para medir el DPE en diálisis y es un potente marcador pronóstico de morbimortalidad²⁷³. Además, la hipoalbuminemia se ha asociado con el desarrollo *de novo* y recurrencia de insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes en HD y en DP. En el *estudio 4D* (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie) realizado en una cohorte de 1255 pacientes diabéticos en HD se investigó el efecto del DPE sobre la mortalidad a los cuatro años. La presencia de DPE (definido como IMC $26,7 \text{ kg/m}^2$, albúmina sérica $< 3,8 \text{ g/dl}$ y creatinina $< 6,8 \text{ mg/dl}$) duplicó el riesgo de mortalidad global, de muertes debidas a infecciones y de muerte súbita de origen cardíaco, pero no se relacionó con mayor incidencia de infartos de miocardio. La presencia de ECV no

arteriosclerótica en este estudio tuvo más relevancia en los pacientes con DPE como causa de los eventos cardiovasculares²⁷⁴.

Las alteraciones hormonales asociadas a la uremia como el hipotiroidismo subclínico o el síndrome de T3 baja se asocian a inflamación y malnutrición y pueden contribuir a la ECV²⁷⁵. Así, se ha observado una asociación independiente entre hipotiroidismo y mortalidad cardiovascular en pacientes en HD. En pacientes con insuficiencia renal e hipotiroidismo subclínico la administración de T3-sintético mejoró el perfil neuroendocrino con descenso significativo en los niveles de noradrenalina y péptido natriurético tipo B en comparación con placebo. Además, se observó un aumento del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo con aumento del gasto cardíaco, sin observarse un aumento de la precarga²⁷⁶. La disminución en la síntesis de otras hormonas anabólicas como la testosterona también se asocia a una mayor pérdida muscular, disfunción endotelial, anemia, resistencia a la eritropoyetina y mortalidad^{277 278}.

1.3.7 Valoración del estado nutricional

Actualmente no existe un método asequible en la clínica que mida de forma fácil y fiable el estado de nutrición, sino que se recurre al uso de distintas técnicas, las cuales pueden ser, desde muy sofisticadas desde el punto de vista tecnológico, como el análisis con isótopos (k- 40), absorciometría por rayos X, tomografía axial computerizada, hasta métodos técnicos más sencillos, como densitometrías, impedancia bioeléctrica, métodos bioquímicos, métodos antropométricos y encuestas dietéticas.

Clásicamente se han utilizado diferentes parámetros para valorar el estado nutricional de los pacientes renales y protocolos para evaluar las diferentes herramientas utilizadas, llegándose a la conclusión de que las más útiles son aquellas que integran parámetros relacionados con diferentes campos de la evaluación nutricional (parámetros subjetivos, antropométricos, bioquímicos, impedancia, etc.).

1.3.7.1 Antropometría

Las mediciones antropométricas representan una de las formas más frecuentes de valorar el estado nutricional de niños, adultos y ancianos. Tienen la ventaja de basarse en una técnica no invasiva, sencilla, rápida y relativamente económica. Si bien el manejo del instrumento antropométrico requiere cierto entrenamiento así como un control de calidad de las mediciones que no siempre está presente en muchos trabajos. Dicho control debería realizarse a partir del control de los errores técnicos de medida y del error interobservador cuando existen varios antropometristas²⁷⁹.

La comparación con patrones que sirvan de referencia requiere el uso de tablas y curvas publicadas. Las tablas que poseen mayor utilidad deben reflejar los valores de las medias, desviaciones y percentiles para cada clase de edad de un año y cada sexo por separado. Las curvas de referencia para los valores percentilares en función de la edad representan un instrumento gráfico para una valoración visual y relativamente rápida de los casos en estudio. Aunque suele haber referencias adecuadas para muchas poblaciones locales, para la estatura y el peso, hay muchas menos para el espesor de los pliegues de grasa subcutánea, circunferencias, diámetros óseos y otras variables. En España existen referencias antropométricas para la población adulta hasta los 90 años descritas por Alastrué^{280 281} y Esquiús²⁸², vigentes hasta el momento actual, y que sirven de referencia para el estudio antropométrico de la población española.

Existen diferentes tipos de indicadores:

- **Indicadores que evalúan Masa Corporal Total:** *Índice de peso para la talla (IPT), porcentaje de peso de referencia (%PR), porcentaje de peso usual o habitual (%PU) y porcentaje de pérdida reciente de peso (%PRP).*

- **Indicadores de Masa Grasa o de adiposidad:** La masa grasa está constituida principalmente por el tejido adiposo subcutáneo y perivisceral, incluye: *índice de masa corporal, porcentaje de grasa corporal (%GC) e índice adiposo-muscular (IAM) como marcadores de depósito de grasa general; perímetro abdominal (PA), pliegue subescapular (PSB) y pliegue supraíliaco (PSI) como marcadores de depósito de grasa visceral; y pliegue bicipital (PB), pliegue tricípital (PT) y área grasa del brazo (AGB) como marcadores de depósito de grasa periférico*²⁸³.

- **Indicadores de Masa Muscular o magra o masa libre de grasa:** representa aproximadamente 80% del peso corporal total, incluye todos los componentes funcionales del organismo implicados en los procesos metabólicamente activos. Por ello, las necesidades nutricionales están generalmente relacionadas con el tamaño de este compartimiento. Comprende huesos, músculos, agua extracelular, tejido nervioso y todas las demás células que no son adipocitos o células grasas. Los métodos que se utilizan para medir la masa muscular son: *las áreas musculares de los segmentos corporales, el componente mesomórfico del somatotipo antropométrico de Health y Carter, los índices de relación peso-talla, la masa libre de grasa del modelo bicompartimental de fraccionamiento químico de la masa corporal total y las ecuaciones antropométricas para estimar la masa muscular esquelética total y apendicular (circunferencia muscular del brazo (CMB) y área muscular del brazo (AMB))*²⁸⁴.

Es importante considerar que en caso de personas con una mayor cantidad de tejido magro más de lo normal (atletas o deportistas), el IMC no es útil para determinar la composición corporal y por ende el peso ideal del sujeto a evaluar²⁸⁵.

1.3.7.2 Parámetros bioquímicos

Actualmente se considera que los parámetros bioquímicos son más indicadores de la severidad de la enfermedad y probablemente indicadores pronósticos, que parámetros diagnósticos del estado nutricional.

Para la valoración del **estado proteico** se puede utilizar **marcadores proteicos viscerales**:

1. Albúmina: Es el marcador bioquímico más utilizado y se considera un buen parámetro de seguimiento nutricional. Posee una vida media relativamente larga (20 días). Actualmente se considera uno de los predictores más potentes de morbimortalidad, ya que una reducción significativa está relacionada con un incremento en la aparición de complicaciones y mortalidad. Valores inferiores a 2,1 g/dL son indicativos de situaciones clínicas graves²⁸⁶. Sus desventajas son que no es un indicador de desnutrición precoz y que disminuye también ante estados de inflamación crónica primariamente mediante el incremento en su tasa de catabolismo y secundariamente mediante la inhibición de la síntesis.
2. Prealbúmina: posee vida media más corta (dos - tres días), por lo que es un marcador de desnutrición precoz. Al igual que albúmina y transferrina es reactantes de fase aguda y disminuyen durante la inflamación. Presenta una gran desventaja en pacientes con ERC ya que su metabolismo y excreción es primariamente renal, es decir, que puede estar aumentada a pesar de presentar el individuo desnutrición por otros parámetros. Sus valores se correlacionan fuertemente con los de albúmina pero tienen valor pronóstico independiente de mortalidad²⁸⁷.
3. Proteína ligada al retinol: es un marcador precoz también de desnutrición por vida media corta (12 horas). Sus niveles aumentan con la ingesta de vitamina A, disminuyen en la enfermedad hepática, infección y estrés grave²⁸⁸.
4. Transferrina: es un índice de desnutrición más sensible y precoz que la albúmina, ya que su vida media es más corta (8-12 hs). Sus niveles cambian en el paciente crítico, cuando existe déficit crónico de hierro, en la politransfusión y en alteraciones en la absorción intestinal. Encontraremos niveles aumentados en la anemia ferropénica y disminuidos en la enfermedad hepática, sépsis y enfermedad intestinal²⁸⁸.
5. Somatomedina: en el paciente crítico es de utilidad para medir la intensidad de la respuesta metabólica a la agresión, es usado en investigación clínica; su determinación es muy compleja y su coste elevado²⁸⁹.

Entre los **marcadores proteicos somáticos** destaca²⁸⁹:

6. **Creatinina**: mide el catabolismo muscular de forma global. Sus valores están en relación directa con la cantidad y contenido proteico de la dieta y la edad. Se calcula dividiendo la creatinina eliminada en 24 horas y el peso ideal por una constante, que para el hombre es 23 y en la mujer 18.
7. **Excreción de 3-metilhistidina**: es un aminoácido derivado del metabolismo muscular proteico. Sus niveles aumentan al consumir un régimen hiperproteico elevado en situaciones de hipercatabolismo, infección y cirugía y disminuyen en ancianos y en pacientes desnutridos. En el paciente crítico puede ser útil para evaluar la evolución sobre todo en la fase de renutrición y en las fases de aumento del catabolismo.
8. **Balance nitrogenado**: también en investigación clínica, permite evaluar la etapa de renutrición en pacientes postoperados con estrés o desnutrición moderados. No es válido como parámetro de desnutrición y seguimiento nutricional, pero sí como marcador de pronóstico nutricional. Es el resultado obtenido de la diferencia entre el nitrógeno ureico administrado por la dieta y el nitrógeno ureico perdido por la orina, en veinticuatro horas.

Los *lípidos* no son parámetros de evaluación del estado nutricional. Incluye determinaciones de colesterol total, HDLc, LDLc, triglicéridos, Apo A1, Apo B, LP(a) y, en ocasiones, el perfil de ácidos grasos libres en plasma. En pacientes desnutridos con insuficiencia renal, hepática y síndrome de malabsorción, niveles bajos de colesterol se relacionan con un aumento en la mortalidad²⁹⁰.

1.3.7.3 Indicadores dietéticos útiles en la evaluación nutricional

El estudio del consumo de alimentos es uno de los aspectos más importantes de la ciencia de la nutrición, pues hoy día hay suficiente evidencia de la relación entre el modelo de consumo alimentario y enfermedades crónico-degenerativas. La cantidad y el tipo de alimentos consumidos, proporciona importantes antecedentes que pueden relacionarse con el desarrollo, prevención y tratamiento de diversas enfermedades, incluyendo la desnutrición en sus diferentes grados. Una vez evaluado el consumo de alimentos, se estima la ingesta de energía y nutrientes mediante la bases de datos de composición de alimentos y, posteriormente, se determina y analiza el porcentaje de adecuación de la dieta. Por otra parte, el cálculo de diferentes índices de calidad permite tener una idea global del estado de nutrición, evaluado a través de la dieta. Es por ello que el conocimiento del consumo de alimentos, así como de los hábitos, frecuencias y preferencias alimentarias de un individuo, es imprescindible frente a cualquier intervención nutricional en un paciente desnutrido. Este proceso, llamado **entrevista dietética (historia dietética)**, debe proporcionar la información

básica, que junto con la obtenida en la evaluación bioquímica, la exploración física y antropométrica, permita al profesional diseñar una estrategia o plan de alimentación apropiado a la severidad de la desnutrición²⁹¹.

1.3.7.4 Encuestas alimentarias

Comprende dos grandes grupos: las encuestas alimentarias por registro y las encuestas alimentarias por interrogatorio.

1. Encuestas alimentarias por registro se subdividen en:

- **Las encuestas de registro por pesada:** se realizan pesando todos los alimentos que una persona consume y luego pesando los restos que dejaron. Este registro se puede realizar por un día o por un número mayor de días, en el hogar o en una institución. Permite el registro por pesada por lo que las cantidades de alimentos son exactas y el registro de varios días permite evaluar la ingesta habitual de la persona.
- **Las encuestas por registro gráfico o registro alimentario:** consta en registrar todos los alimentos consumidos en un día, el registro lo hace la misma persona y puede ser realizado en un día o en múltiples días. Permite que el registro en diferentes días a través del año, aporte una idea del patrón de consumo de alimentos de una persona y de las variaciones temporales, además de que la omisión de alimentos es mínima²⁹².

1.3.7.5 Indicadores clínicos de la desnutrición

La valoración nutricional por signos físicos se basa en la exploración u observación de cambios clínicos relacionados con ingesta dietética inadecuada, escasa o excesiva, mantenida en el tiempo y que pueden detectarse en tejidos epiteliales superficiales, especialmente en piel, pelo y uñas; en la boca, en la mucosa, lengua y dientes o en órganos y sistemas fácilmente asequibles a la exploración física, todos son el reflejo de varias deficiencias nutricionales. No es frecuente que un único nutriente origine signos específicos²⁸⁹.

1.3.7.6. Dimensión funcional del estado nutricional y pronóstico

La exploración de la dimensión funcional del estado nutricional en este tipo de paciente a través de la manometría, puede ser utilizada como valor pronóstico²⁹³. La afectación de la funcionalidad de la economía medida a través de esta técnica puede correlacionarse con los cambios ocurridos en la composición corporal del paciente secundario a los cambios acontecidos en su dieta.

Como cada uno de los índices nutricionales descritos hasta ahora (indicadores dietéticos, antropométricos y bioquímicos) brinda una visión parcial, se han diseñado algunos sistemas de puntaje o algoritmos que integran varios indicadores para realizar un diagnóstico.

1. La Mini Encuesta Nutricional del Anciano (MNA):

Se trata de un cuestionario abreviado del original **MNA (Mini Nutritional Assessment)** por lo que se realiza a modo de cribado mientras que el MNA se considera de valoración nutricional²⁹⁴. Tiene valor diagnóstico nutricional prequirúrgico y pronóstico de supervivencia. Consta de una valoración previa puntuando seis apartados que se han comprobado que son los que mejor se correlacionan con la evaluación nutricional convencional. Si en este cribado se obtiene una puntuación adecuada no es necesario realizar los restantes apartados del MNA pues no hay datos que sugieran malnutrición. Si se realiza de forma completa, el MNA clasifica a los pacientes en bien nutridos, con riesgo de malnutrición y con malnutrición establecida²⁹⁵.

2. Evaluación Global Subjetiva (VSG):

Esta metodología fue diseñada originalmente para pacientes quirúrgicos y ha sido validada para pacientes en diálisis en comparación con métodos objetivos. Se basa en una combinación de lo subjetivo y características objetivas de la historia clínica y examen físico²⁹⁶. Entre sus beneficios destaca que es un método económico, rápido, requiere de escasa capacitación y arroja un diagnóstico nutricional de acuerdo a la sumatoria de puntos. Validado para pacientes en diálisis en comparación con otros métodos objetivos. Entre sus desventajas encontramos que no incluye parámetros objetivos como proteínas viscerales, es subjetiva y su sensibilidad, precisión y reproductibilidad en el tiempo no han sido ampliamente estudiados²⁹⁷.

3. Score combinado basado en el método de Bilbrey y Cohen:

Este método se basa en clasificar estado de nutrición calórico-proteica y grado de desnutrición según indicadores antropométricos, bioquímicos y examen clínico. En el año 1992 la Dra. Cusumano²⁹⁸ modificó el método por un lado cambiando los valores de albumina del score original utilizando como adecuado mayor de 4gr/dl en base a un trabajo de Lowrie efectuado en 12.000 pacientes HDC quien halló 16 veces mayor riesgo de morir en pacientes con albuminas inferiores a dicho valor y por otro reemplazando el recuento de linfocitos del trabajo por el colesterol sérico dada la importante correlación entre éste, la hipoalbuminemia y el estado nutricional y la predicción de riesgo que surgió del mismo trabajo mencionado anteriormente. Por último utilizó el IMC en lugar del Peso/talla original por ser este más exacto. En el año 2000 el grupo de trabajo integrado por Aparicio et al ejecutaron otra alternativa de esta metodología incorporando del porcentaje % de Peso Usual.

4. Score de Malnutrición - Inflamación (MIS):

Es un sistema de puntaje que combina marcadores de nutrición e inflamación. Así, toma siete componentes del VSG (una escala semicuantitativa en tres niveles de severidad) y los combina con tres nuevos elementos: IMC, albumina y TIBC. Cada componente del MIS tiene cuatro niveles de severidad, de 0 (normal) a 3 (muy severo). En un estudio, realizado sobre 378 pacientes en hemodiálisis crónica, los autores de este sistema de puntaje observaron que correlaciona bien con los niveles de PCR y el Score de comorbilidad de Charlson, y los tres fueron predictores de mortalidad y hospitalización, siendo su poder para predecir la evolución futura del paciente superior al de la albumina sérica²⁹⁹.

1.3.7.7 Métodos Bioeléctricos

Están basados en principios físicos como la diferente capacidad de conducción o de resistencia que ofrecen los tejidos al paso de una corriente eléctrica. Los más utilizados son: la bioimpedancia eléctrica (BIA) y el de conductibilidad eléctrica total corporal (TOBEC).

1. Bioimpedancia eléctrica

La BIA se basa en la aplicación de una corriente eléctrica alterna de bajos potenciales e intensidad a distintas frecuencias que se transmite de forma distinta a través de los tejidos magros y adiposos en función de la cantidad y distribución de agua y electrolitos en los distintos compartimentos corporales. Los tejidos graso y óseo son malos conductores y la corriente circula mejor por los fluidos intra y extracelulares, que son soluciones electrolíticas. Es un método preciso para determinar el volumen de los fluidos corporales y la masa libre de grasa en pacientes estables y en sujetos sanos. Tiene el inconveniente de ser muy sensible a los cambios bruscos en el contenido líquido del organismo pudiendo inducir a error, entre sus ventajas destaca su bajo precio, fácil transporte, inocuidad, sencillez de manejo y baja variabilidad interobservador³⁰⁰.

Los aparatos de BIA utilizados, miden la resistencia y la reactancia, parámetros a partir de los que se calcula la impedancia, cuyo valor se introduce en fórmulas matemáticas, teniendo en cuenta la edad, sexo, peso y talla.

La relación entre la impedancia (Z) y resistencia (R) se expresa por la siguiente ecuación:

$$Z^2 = R^2 + X_c^2$$

Xc: es la reactancia (Ohm²). R: resistencia (Ohm²)

La *Resistencia* es la oposición ofrecida por el cuerpo para el flujo de una corriente eléctrica, y está inversamente relacionada con el agua y el contenido de electrolitos de los tejidos. Mientras que la *Reactancia* está relacionada con la capacitancia (propiedad de la membrana

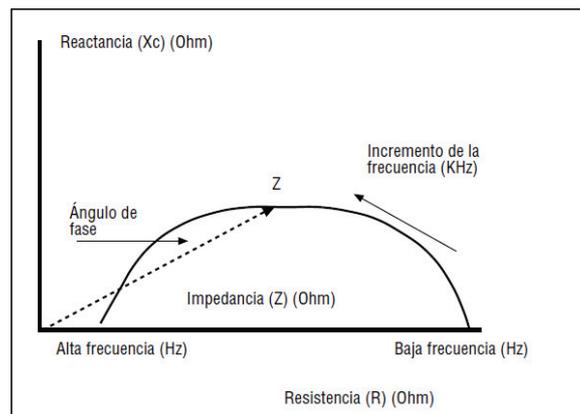
celular que se comporta como condensador que se carga y se descarga al paso de la corriente) y las variaciones que pueden ocurrir dependiendo de su integridad, función y composición. Las ecuaciones de predicción son válidas sólo para la población específica en que se desarrollan, lo que hace que estas ecuaciones sean inadecuadas en algunas situaciones clínicas. Los pacientes que están desnutridos, que están gravemente enfermos, así como los que tienen trastornos alimentarios tienen desequilibrio de fluidos y electrolitos, por lo que la constante de hidratación de la masa corporal magra puede no ser aceptable.

La tangente entre la resistencia y la reactancia se conoce como **Ángulo de Fase**.

Se calcula de la siguiente manera:

$$AF = \arctan \text{ reactancia / resistencia } \times 180^\circ / \pi$$

Figura 6. Derivación gráfica del ángulo de fase y su relación con la resistencia (R), la reactancia (Xc) y la impedancia (Z).



Aunque su significado biológico no es completamente entendido, el ángulo AF se ha interpretado como un indicador de integridad de la membrana y la distribución de agua entre el espacio intra y extracelular. Es una medida obtenida desde la relación entre las medidas directas de R y Xc, siendo independiente de las ecuaciones de regresión o del peso, pudiendo ser medido incluso en situaciones en que las hipótesis de BIA no son válidas (obesidad y disturbios de hidratación, como ascitis y edema), eliminando una gran fuente de error causal³⁰¹. Algunos estudios han sugerido que este parámetro puede ser una herramienta sensible para evaluar el estado nutricional y la efectividad de las intervenciones dietéticas por el hecho de poder prever la masa celular corporal (MCC)³⁰². **Así pues, Chertow en 1995**

demostraba la validez del AF como herramienta de valoración del estado nutricional al compararlo con el gold standard, la absorciometría dual de rayos X (DEXA)³⁰³

La falta de valores de referencia del ángulo de fase ha limitado su uso en situaciones clínicas y epidemiológicas. Estos valores son necesarios para valorar correctamente las desviaciones individuales en relación con la población promedio y analizar la influencia del AF en diferentes resultados dentro de los estudios epidemiológicos. De los múltiples estudios realizados hasta el momento en diferentes poblaciones las conclusiones que se obtienen son que el AF es menor en las mujeres que en los hombres, es menor a mayor edad, se incrementa con el aumento del IMC y se asocia inversamente con el porcentaje de grasa^{301 304 305 306}.

Algunos autores han estudiado el papel del AF, como indicador pronóstico. Se observó una asociación positiva entre el ángulo de fase y la supervivencia en pacientes con HIV positivo³⁰⁷, con cáncer de mama³⁰⁸, cáncer de pulmón³⁰⁹, en pacientes en diálisis³¹⁰, y en enfermos críticos³¹¹. Estos autores sugirieron que el ángulo de fase, podría ser una herramienta importante para evaluar los resultados clínicos o para el seguimiento y la progresión de la enfermedad, el cual podría ser superior a otros indicadores nutricionales bioquímicos ó antropométricos³⁰¹.

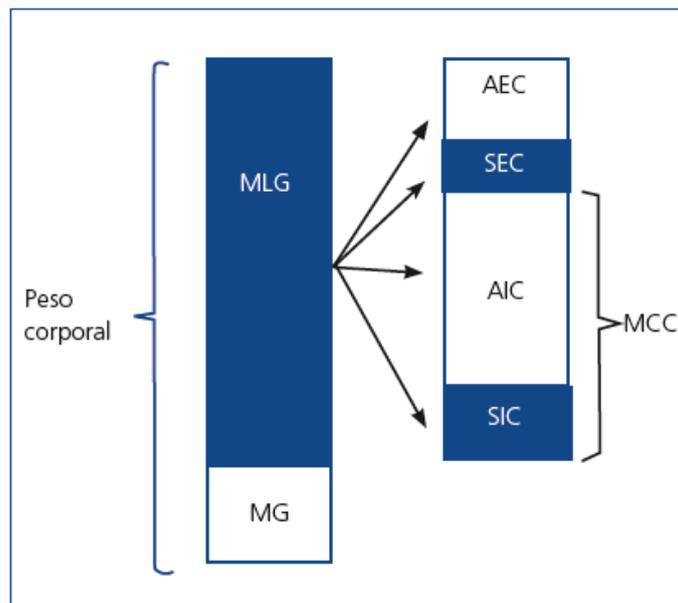
La bioimpedancia espectroscópica parece ser también un método válido para la valoración y determinación del estado hídrico individual (agua corporal total (ACT), agua intracelular (AIC) y agua extracelular (AEC)). En un estudio realizado por Moissl UM et al en 2006 sobre 120 pacientes sanos y 32 pacientes en hemodiálisis, se comparó la medición del ACT, AIC y AEC mediante bioimpdancia con técnicas dilucionales consideradas como gold estándar, obteniendo como resultado correlaciones positivas muy buenas. Los métodos dilucionales que utilizó para validar los diferentes compartimentos hídricos fueron: el AEC con sodio bromo (R^2 0,76), el ACT con deuterio (R^2 0,88) y tritio (R^2 0,94) y el AIC por el potasio corporal total (R^2 0,78)³¹²

Así pues, el ACT se puede dividir en AIC y AEC; por otro lado, la masa libre de grasa (MLG), en AEC y masa celular corporal (MCC), que incluye el AIC (figura 7). El compartimento del AEC refleja, predominantemente, la hiperhidratación^{313 314}, que existe frecuentemente en los pacientes en diálisis y se asocia a inflamación y mayor riesgo de mortalidad³¹⁵. La MCC es el compartimento que refleja el estado nutricional³¹⁶ y como no está tan afectado por los cambios en el estado de hidratación que ocurren sobre todo en el compartimento que refleja la hiperhidratación (AEC), nos da más información que la masa libre de grasa en estos pacientes.

El compartimento del AIC comprende el 72 % de la MCC y no es afectado por los cambios isoosmóticos que tienen lugar en el compartimento del AEC. Además, el AIC se utiliza

frecuentemente para estimar la MCC, que refleja el estado nutricional^{313 314}. Para evaluar el estado nutricional y la hidratación se pueden utilizar dos relaciones: AIC/peso corporal (Grado de nutrición), que refleja el estado nutricional (cuanto mayor es, mejor nutrido está el paciente, y viceversa), y AEC/PC, que refleja la hiperhidratación³¹⁷.

Figura 7. Composición corporal Adaptado de Woodrow y cols³¹³.



AEC: agua extracelular; AIC: agua intracelular; MCC: masa celular corporal; MG: masa grasa; MLG: masa libre de grasa; SEC: sólidos extracelulares; SIC: sólidos intracelulares.

2. Conductibilidad eléctrica corporal total

La TOBEC está basada en los cambios que tiene lugar en la conductibilidad eléctrica y en las propiedades dieléctricas de las masas grasa y no grasa del organismo (existe un mayor número de iones en el tejido no graso) de un sujeto cuando se coloca en un campo electromagnético. Estima la masa grasa y la masa libre de grasa. Se trata de una técnica rápida, sencilla, segura y no invasiva y puede identificar pequeños cambios en la composición corporal, sin embargo es cara y no es transportable³¹⁸

1.3.7.8 Métodos usados en investigación

1. Análisis de activación neutrónica

El análisis de activación neutrónica (AAN) es considerada como "patrón oro", pero tiene la mayor complejidad técnica y coste. Es una técnica analítica que se basa en reacciones nucleares. El sistema libera un haz moderado de neutrones rápidos al sujeto. La captura de estos neutrones por los átomos de los elementos diana corporales crean isótopos inestables que retornan a su condición estable por la emisión de uno o más rayos gamma de energía característica. Se aplica un análisis espectrográfico gamma estándar en el que el nivel de energía identifica el elemento y el nivel de actividad su abundancia³¹⁹

2. Densitometría

La valoración de la composición corporal humana midiendo la densidad corporal total es un método común usado en personas sanas que se ha convertido en un "estándar oro". Asume que el cuerpo se compone de 2 compartimentos distintos (graso y no graso) y que es posible determinar cada uno de éstos desde la medición de la densidad corporal total. En este método se asume que la composición química del tejido magro es relativamente constante; así, su densidad difiere sustancialmente de la del tejido graso (1,100 vs 0,900 g/cm³). Además, se supone un nivel constante de hidratación y una proporción fija del contenido mineral con el músculo en el componente magro.

Encontramos la **hidrodensitometría**³²⁰ basada en el principio de Arquímedes, que establece que el volumen de un objeto sumergido en agua es igual al volumen de agua desplazado por él; y la **pletismografía de desplazamiento de aire**³²¹ cuyo fundamento es la ley de Boyle; al inyectar en una cámara de volumen conocido una cantidad de aire se produce un aumento de presión que es proporcional al volumen ocupado y conocido su volumen, se puede calcular su densidad.

3. Absorciometría dual de rayos X

El fundamento de DEXA se basa en que los rayos X cuando pasan a través del cuerpo se atenúan en diferente grado dependiendo de la cantidad y naturaleza del tejido. Por consiguiente, valora la cantidad de masa grasa y magra y el contenido mineral óseo. Además, con este sistema pueden realizarse análisis segmentarios de la composición corporal. Pese a su costo, es una técnica que se usa a cualquier edad y no se ve afectada por la ingesta de líquidos ni alimentos por lo que actualmente se considera patrón oro para la valoración de la grasa corporal³²².

4. Métodos de dilución

La mayoría de los métodos que cuantifican el agua corporal y su distribución se basan en el principio de Fick, por el que el volumen de la distribución de una sustancia se obtiene dividiendo la cantidad de dicha sustancia presente en el organismo por su concentración en plasma. Según este principio se necesita la inyección o ingestión de sustancias químicas o isótopos así como la toma de muestras en sangre o en otros líquidos corporales, como la orina, la saliva o, en el caso de algunos isótopos estables, la recogida del aliento exhalado. Son técnicas para uso en investigación que requieren el uso de contaje de radiaciones beta, cromatografía de gases, espectrometría de masas, cromatografía líquida de alta presión o absorción de infrarrojos, según el tipo de trazador³²³.

5. Métodos de imagen

Tanto la **Tomografía axial computarizada** (TAC) como la **Resonancia magnética** (RM) proporcionan la oportunidad de evaluar el nivel de componentes tejidos-sistemas in vivo. Con ambas técnicas, usando imágenes de alta resolución, se pueden reconstruir los volúmenes tisulares, incluyendo el tejido adiposo (visceral, subcutáneo y total), músculo esquelético, cerebro, órganos, piel y hueso, entre otros.

La RMN usa un software especial para distinguir músculo esquelético y tejido adiposo, siendo su principal utilidad la distinción del tejido adiposo visceral y subcutáneo³²⁴. En una valoración realizada con tres cadáveres se encontró una diferencia del 6% en la estimación de la grasa adiposa visceral por RMN y por disección³²⁵.

Sus desventajas son el elevado tiempo de examen y el elevado coste.

La TAC ha demostrado una mejor precisión en la determinación del tejido adiposo visceral que la RMN^{326 325}. Desafortunadamente, utiliza radiaciones ionizantes por lo que existe una tendencia, en los últimos años, a favor del uso de la RMN como método de elección cuando está disponible. De cualquier modo, ambos métodos son costosos y en el momento actual se limitan al ámbito de la investigación.

2.-Hipótesis de trabajo

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbi-mortalidad en la enfermedad renal crónica a nivel mundial secundaria a un proceso de arteriosclerosis acelerada. Los factores clásicos predictivos están ampliamente presentes en esta población, pero no tienen potencia suficiente para justificar la alta incidencia y evolución de esta patología. Se ha demostrado como factores de riesgo ligados al propio estado urémico son los responsables de la marcada susceptibilidad a desarrollar enfermedad vascular prematura en la insuficiencia renal. La malnutrición calórico-proteica se presenta como uno de los factores de riesgo emergentes con importantes implicaciones clínicas y de supervivencia. Entre sus múltiples causas, tanto el estrés oxidativo como la inflamación juegan un papel primordial. Pero no sólo eso, sino que ambos son también responsables en gran medida de la disfunción endotelial y arteriosclerosis acelerada presente en la enfermedad renal. Los tres factores y su posible relación en los pacientes con ERC avanzada y en diálisis constituyen un campo fundamental en la investigación nefrológica actual, pero existen pocos estudios en estadios iniciales e intermedios de la enfermedad.

H₀: Las alteraciones del estrés oxidativo y de los parámetros nutricionales, así como la presencia de una inflamación crónica subclínica, no se hallan presentes en estadios iniciales ni intermedios de la enfermedad renal y no aumentan de forma paralela a la disminución del filtrado glomerular.

H₁: Existen cambios en el estado nutricional, inflamatorio y oxidativo de los pacientes renales desde el comienzo de la enfermedad, cuya progresión es paralela a la disminución del filtrado glomerular, participando como ejes fundamentales en su evolución.

3.-Objetivos

3.1 PRIMARIO:

Evaluar las alteraciones nutricionales, estrés oxidativo e inflamación en diferentes estadios de la insuficiencia renal crónica (estadios 3A -5 prediálisis)

3.2 SECUNDARIOS:

1. Determinar si las alteraciones de los distintos parámetros estudiados se relacionan entre sí.
2. Valorar la posible relación del filtrado glomerular con cada uno de ellos.
3. Establecer qué parámetros nutricionales analizados por métodos clásicos (antropométricos y bioquímicos) son los más superponibles a los obtenidos mediante bioimpedancia, teniendo en cuenta que asumimos el ángulo de fase como parámetro de referencia.
4. Describir el comportamiento de cada una de las áreas implicadas según el valor del ángulo de fase.
5. Analizar la influencia de los diversos factores de riesgo relacionados con la enfermedad cardiovascular sobre el estado nutricional, inflamatorio y oxidativo.

4.-Material y Método

4. 1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional transversal realizado durante dos años y medio (Junio 2011-Octubre 2014)

4. 2 PACIENTES

4.2.1 Reclutamiento de pacientes

Estudiamos un total de 157 pacientes con ERC todos ellos pertenecientes a las consultas externas del Servicio de Nefrología del Hospital Clínico Universitario de Valencia. Durante el reclutamiento se buscó que el número de pacientes en cada estadio mantuviera un porcentaje similar entre diabéticos y no diabéticos. La distribución final fue la siguiente:

- 38 pacientes con ERC estadio 3A
- 47 pacientes con ERC estadio 3B
- 48 pacientes con ERC estadio 4
- 24 pacientes con ERC estadio 5

La selección de los pacientes se realizó a medida que fueron acudiendo a la consulta y cumplían los criterios de inclusión.

Dos pacientes fueron excluidos del estudio: un paciente diabético del estadio 3A y otro no diabético del estadio 4 por presentar infección activa en el momento de la toma de la muestra.

Además contamos con un grupo *control* compuesto por 45 sujetos supuestamente sanos. El grupo se obtuvo entre el personal sanitario y familiares con datos demográficos similares.

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado antes de formar parte del estudio aprobado por el Comité Ético del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

4.2.2 Criterios de inclusión y exclusión

4.2.2.1 Criterios de inclusión

- Edad comprendida entre 18 y 80 años.
- Tiempo de diagnóstico previo de ERC mínimo de 12 meses.
- Estabilidad clínica en los últimos tres meses.
- No haber recibido hierro intravenoso en los últimos seis meses o transfusión sanguínea los 15 días previos a la toma de las muestras.

4.2.2.2 Criterios de exclusión:

-Pacientes con signos de inestabilidad clínica: enfermedad neoplásica, sangrado activo, enfermedad inflamatoria o infecciosa activa.

-Pacientes portadores de prótesis mecánica o válvula cardíaca metálica.

-Pacientes con deformidad abdominal o malformaciones físicas que imposibilitara la medición correcta de medidas antropométricas.

4.3 METODOLOGÍA

Tras la selección y firma del consentimiento informado se realizaron las siguientes pruebas a cada paciente:

1. Toma de muestra sanguínea tras 12 horas de ayuno.
2. Medidas antropométricas: medición de pliegues cutáneos y circunferencia abdominal.
3. Bioimpedancia multifrecuencia.

4.3.1 Revisión de Historias Clínicas

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes, registrando sus datos demográficos, etiología de la enfermedad renal, antecedentes de tabaquismo, hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica (definida por tener antecedentes de infarto de miocardio, angina o prueba de imagen positiva para isquemia miocárdica), accidente cerebrovascular y arteriopatía periférica.

4.3.2 Toma de las muestras

Las muestras de sangre se extrajeron tras 12 horas de ayuno para análisis de:

- a. Hemograma
- b. Screening bioquímico que incluía: glucemia, HbA1c, urea, creatinina, glucosa, perfil lipídico (colesterol total, LDLc, HDLc, triglicéridos), ferrocínica, proteínas totales, albúmina, prealbúmina, fósforo, calcio, hormona paratiroidea, hormonas tiroideas, homocisteína, cistatina y filtrado glomerular (CKD-EPI).
- c. Parámetros oxidativos. Como oxidantes: 8-oxo-deoxiguanosina nuclear (8-oxo-dG), glutatión oxidado (GSSG), cociente GSSG/GSH y malondialdehído (MDA). Como antioxidantes: glutatión reducido (GSH)

- d. Parámetros inflamatorios: Interleuquina-6, interleuquina-18, PCR ultrasensible (PCRus).

Para las determinaciones de parámetros de estrés oxidativo e interleuquinas se obtuvieron muestras de sangre que se recogieron en tubos BD Vacutainer conteniendo la sal tripotásica del ácido etilendiaminotetracético (EDTA-K3) como aditivo anticoagulante.

La muestra dirigida al estudio de interleuquinas fue inmediatamente centrifugada durante 10 minutos a 1500 rpm, separándose el suero del plasma (sobrenadante). Posteriormente se guardaron varias alícuotas de 0,5 ml de plasma en tubos de polipropileno que se almacenaron a -80°C para su posterior ensayo.

Para el estudio del estrés oxidativo se dejó la muestra dos horas en nevera para que se produjera la separación de suero y plasma de forma natural.

4.3.3 Cálculo de la Función Renal

En los pacientes se midió la función renal mediante la estimación del filtrado glomerular por la fórmula CKD-EPI según la siguiente expresión:

Tabla 5. Fórmula CKD-EPI descrita por el grupo Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration⁹

<p>Etnia negra:</p> <p><i>Mujeres:</i></p> <p>- Si Crp ≤ 62: FG estimado = $166 \times ([Cr/88,4/0,7]^{-0,329}) \times 0,993^{edad}$</p> <p>- Si Crp > 62: FG estimado = $166 \times ([Cr/88,4/0,7]^{-1,209}) \times 0,993^{edad}$</p> <p><i>Hombres:</i></p> <p>- Si Crp ≤ 80: FG estimado = $163 \times ([Cr/88,4/0,9]^{-0,411}) \times 0,993^{edad}$</p> <p>- Si Crp > 80: FG estimado = $163 \times ([Cr/88,4/0,9]^{-1,209}) \times 0,993^{edad}$</p> <p>Etnia blanca y otras:</p> <p><i>Mujeres:</i></p> <p>- Si Crp ≤ 62: FG estimado = $144 \times ([Cr/88,4/0,7]^{-0,329}) \times 0,993^{edad}$</p> <p>- Si Crp > 62: FG estimado = $144 \times ([Cr/88,4/0,7]^{-1,209}) \times 0,993^{edad}$</p> <p><i>Hombres:</i></p> <p>- Si Crp ≤ 80: FG estimado = $141 \times ([Cr/88,4/0,9]^{-0,411}) \times 0,993^{edad}$</p> <p>- Si Crp > 80: FG estimado = $141 \times ([Cr/88,4/0,9]^{-1,209}) \times 0,993^{edad}$</p>
--

4.3.4 Procesamiento de las muestras

El procesamiento de las muestras para analítica estándar se realizó en el Laboratorio de Bioquímica del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

La determinación analítica de parámetros de estrés oxidativo se realizó en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Medicina de Valencia.

La determinación analítica de interleuquinas se realizó en el Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA de Valencia.

En el Anexo 1 se indica el material de laboratorio utilizado para el análisis del estrés oxidativo e interleuquinas.

4.3.5 Metodología de trabajo para la valoración del estado nutricional

4.3.5.1 Parámetros antropométricos

Para la medición de los parámetros antropométricos se utilizó una báscula médica clásica con tallímetro (Agi-lmsa), un plicómetro homologado (Holtain Tanner/Whitehouse Skinfold Caliper) y una cinta métrica.

Todas las mediciones se realizaron siempre por el mismo observador.

Figura 8. Plicómetro homologado y cinta métrica utilizada en el estudio



El procedimiento de toma de los parámetros antropométricos primarios, se resume de la siguiente forma. En cada individuo se realizaron tomas estandarizadas de *peso* (P) en kilogramos y la *talla* (T) en centímetros. La toma del peso se efectuó con los pacientes descalzos, vistiendo ropa ligera y en ayunas. La talla se midió con los participantes descalzos, la espalda apoyada en la barra vertical del tallímetro y mirando al frente.

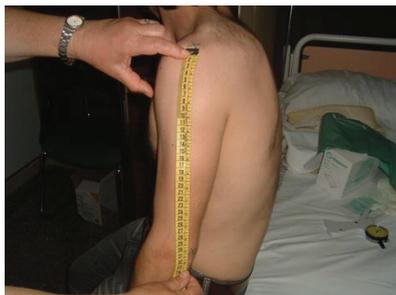
Para determinar los valores de *perímetro braquial* (CB), *pliegue cutáneo tricipital* (PT) y *pliegue cutáneo bicipital* (PB), se hicieron las mediciones en el brazo no dominante, en el

punto determinado de forma estándar siguiendo las normas descritas por Alastrué²⁸⁰. Con el paciente en posición erecta se midió la longitud (cm) del brazo en posición paralela al cuerpo, desde el acromion al olecranon (ver figura 6, primera imagen), y en la posición dorsal se determinó el punto medio posterior (PMP) que sirvió de referencia para las medidas de la CB en centímetros (cm) (ver figura 6, segunda imagen), y del PT y PB en milímetros (mm). La medición del PCT (ver figura 6, tercera imagen), se efectuó cogiendo un pellizco en el PMP con el índice y el pulgar de una mano, mientras con la otra mano se aplicaba perpendicularmente el plicómetro, manteniendo el pellizco durante toda la medición. Se realizaron tres mediciones consecutivas, dejando entre ellas que los tejidos recuperaran su tono de línea de base. El PB (ver figura 6, cuarta imagen), se midió a la misma altura que el anterior pero en el bíceps.

El *pliegue cutáneo subescapular* (PSB), se midió con el plicómetro de la misma forma pero un centímetro por debajo de la escápula con una inclinación de 45° respecto a la columna vertebral (ver figura 6, quinta imagen) y el *pliegue cutáneo supraíliaco* (PSI), en la línea axilar media sobre la cresta ilíaca, siguiendo el pliegue cutáneo oblicuo hacia delante y abajo (ver figura 6, sexta imagen).

Mediante la cinta métrica inextensible se midió también el **perímetro abdominal** (PA) en la línea media entre el margen costal inferior y la cresta ilíaca. Se tomó como punto de corte el PA >102 cm en hombres y > de 88 cm en mujeres, siguiendo las recomendaciones de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica³²⁷.

Figura 9. Imágenes explicativas de la toma de los pliegues cutáneos.



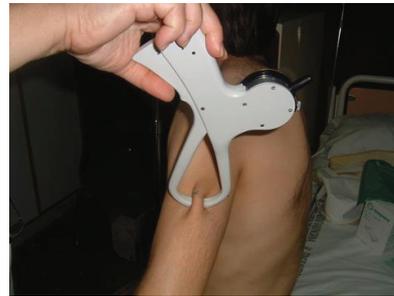
Primera imagen



Segunda imagen



Tercera imagen



Cuarta imagen



Quinta imagen



Sexta imagen

A partir de los datos primarios registrados se aplicaron las fórmulas adecuadas para obtener los parámetros antropométricos deducidos:

1. **Índice de masa corporal (IMC) o Índice de Quetelec:** P/T^2 (Kg/m²)

Se definió el grado de obesidad con el IMC según los *criterios SEEDO*³²⁸:

Tabla 6. Criterios SEEDO para definir la obesidad en grados según el índice de masa corporal (IMC) en adultos

Categoría	Valores límite de IMC
Peso insuficiente	< 18,5
Peso normal	18,50 – 24,9
Sobrepeso grado I	25,00 – 26,9
Sobrepeso gradoII (preobesidad)	27,00 – 29,9
Obesidad tipo I	30,00 – 34,9
Obesidad tipo II	35 -39,9
Obesidad tipo III (mórbida)	40,00 – 49,9
Obesidad tipo IV (extrema)	≥ 50

Tomado de Salas-Salvadó y cols. Consenso SEEDO 2007.

2. **Área muscular del brazo** (AMB) en cm^2 : $(PB - 3,14 \times PT)^2 / (4 \times 3,14)$.
3. **Circunferencia muscular del brazo** (CMB) en cm = $PB - (3,14 \times PT)$
4. **Área grasa del brazo** (AGB) en cm^2 = $PT \times PB/2 - (3,14 \times PT^2 / 4)$
5. **Índice adiposo- muscular** (IAM) = AGB/AMB

Los resultados obtenidos fueron comparados con los valores estándar por edad y sexo de referencia de la población española aportados por Alastrué²⁸¹ y Esquiús²⁸² para definir el percentil de nutrición en el que se encontraba cada paciente.

Se valoró la composición corporal de esta manera:

- **Porcentaje de grasa corporal total:** IMC, IAM
- **Valoración calórica:**
 - **Centrípeta:** PSC, PSI
 - **Centrífuga:** PCT, PCB, AGB
- **Valoración proteica:** CMB, AMB (no incluye hueso)

4.3.5.2 Bioimpedancia eléctrica

La bioimpedancia se realizó con el modelo Body Composition Monitor de Fresenius (BCM-Fresenius), impedanciómetro multifrecuencia que mide 50 frecuencias distintas desde 5 hasta 1000 kHz.

La posición de los electrodos fue distal. El paciente se situaba en decúbito supino, con los brazos y las piernas totalmente extendidas, sin ningún tipo de objeto metálico en contacto con la piel. Se colocó una pareja de electrodos (un inyector y un sensor) dorsalmente sobre la mano (tercera articulación metacarpo-falángica y del carpo, respectivamente) y sobre el pie (tercera articulación metatarso-falángica y tibio-tarsiana). La referencia fue siempre el hemicuerpo derecho. La impedancia total del sujeto a hidratación normal es determinada por el 50% de la impedancia de los miembros inferiores, por el 40% de la impedancia de los miembros superiores, y por el 10% de la impedancia del tronco.

Los parámetros que se obtuvieron con la técnica fueron:

- Ángulo de fase (AF)
- Masa celular corporal (MCC)
- Masa grasa (MG) y masa grasa normalizada a la altura (FTI)
- Masa magra (MM) y masa magra normalizada a la altura (LTI)
- Agua intracelular/peso corporal (AIC/PC): Grado de nutrición

Figura 10. Bioimpedancia eléctrica.



Tabla 7. Criterios SEEDO para definir los porcentajes normales de grasa corporal en hombres y mujeres³²⁸

EDAD (años)	MUJER (%)	HOMBRE (%)
15 - 20	18 - 22	15-18
21 - 25	21-23	16-20
26 - 30	22-24	19-21
31 - 35	24-26	20-21
36 - 45	25-27	21-23
46 - 50	28-30	22-23
51 - 60	29-31	23-24
> 60	29-31	24-25

Tomado de Salas-Salvadó et al. Consenso SEEDO 2007.

El valor de referencia para el AF utilizado fue el valor promedio obtenido en nuestro grupo control como población de referencia siguiendo la metodología utilizada en estudios anteriores, puesto que su valor varía de una población a otra, siendo imposible la extrapolación de los resultados y su generalización^{329 330}. El valor utilizado fue la medida obtenida a 50 KHz.

4.3.6 Metodología de trabajo para la valoración del estrés oxidativo

Se aislaron las células mononucleares del plasma por centrifugación de Ficoll-Hypaque(Sigma)³³¹. Se obtuvo un pellet que se conservó a -80°C hasta el posterior aislamiento del DNA.

El DNA nuclear se aisló siguiendo el *método de Gupta* con la modificación descrita por Muñiz y cols³³² en la cual se usa el alcohol cloroformo isoamil (24:1) en lugar del fenol para la eliminación de proteínas.

La cuantificación de ADN obtenidos de las extracciones se realizó mediante espectrofotometría, diluyendo la muestra 1/100 en tampón TE (10mM Tris- Cl, 1mM EDTA) y midiendo la absorbancia de la dilución a dos longitudes de onda distintas:

- 260 nm: longitud de onda a la que absorben los ácidos nucleicos.

- 280 nm: longitud de onda a la que se obtiene el pico de máxima absorbancia para las proteínas.

La relación entre las lecturas a 260nm y a 280nm nos sirve para determinar la pureza de la extracción. Si este cociente es superior a 1,8, la pureza de ADN se considera aceptable, si no es así la muestra es descartada.

Para determinar la concentración de los ácidos nucleicos en la muestra, se utiliza la siguiente fórmula:

$$\text{Concentración } (\mu\text{g/ml}) = A_{260} \times \epsilon \times \text{factor de dilución}$$

El coeficiente de extinción molar (ϵ) del ADN es 50.

4.3.6.1.- Productos derivados de la oxidación molecular

4.3.6.1.1.- *Determinación de GSH (Glutation reducido), GSSG (glutation oxidado) y MDA (malondialdehído).*

Los niveles de GSH, GSSG y MDA fueron medidos, tras su extracción, utilizando columnas de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en células mononucleares aisladas mediante centrifugación con Ficoll-Hypaque (Sigma).

El contenido de GSH de las células fue determinado con el *método de Ursini*³³³: en las células mononucleares de nuestros pacientes se partió de 50 μl de muestra a la cual se le añadieron 50 μl de tampón PCA (ácido perclórico) GSH 12 % y la mezcla se centrifugó durante 5 min a 10.000 rpm. Transcurrido este tiempo, al sobrenadante obtenido se le añadieron 20 μl de metacresol 10 mM (colorante).

Seguidamente, se ajustó el pH con KOH (hidróxido de potasio) 3M hasta obtener un pH 10 en el que la muestra vira a color violeta. Para medir el pH se utilizaron tiras de pH (Riedel-de Häen).

Una vez ajustado el pH, a la muestra se añadieron 300 µl de fluoronitrobenzono 1 % (FDNB) y se incubó en oscuridad durante 4 h. Transcurrido ese tiempo, la muestra se conservó a 4 °C hasta su procesamiento mediante HPLC.

Antes de realizar la determinación mediante HPLC la muestra se centrifugó durante 10 min a 10.000 rpm y el sobrenadante se pasó a viales para HPLC.

Para la construcción de la recta patrón, se procesaron patrones de GSH de concentraciones conocidas (de 6.25 nmoles a 100 nmoles de GSH) y se analizaron por HPLC previamente a las muestras.

Para el análisis mediante HPLC se empleó una columna Waters ODS S5 NH2 (0.052, 25 cm) y un flujo de 1 ml/min, y se siguió el *método descrito por Espinosa y cols*³³⁴.

Para el análisis del glutatión oxidado (GSSG), las muestras fueron tratadas con N-etilmaleimida y disulfonato de batofenantrolina, derivatizado y analizado por HPLC según el *método descrito por Navarro y cols*³³⁵. Se partió de un volumen de 50 µl de la misma a la cual se le añadieron 50 µl del tampón PCA GSSG 6 %.

La suspensión celular obtenida se centrifugó a 10.000 rpm durante 5 min, el sobrenadante se trasvasó a un nuevo eppendorf y se le añadieron 50 µl del colorante metacresol 10 mM.

Para una determinación adecuada, se ajustó el pH a 10 con la ayuda de KOH 3M. Para medir el pH se utilizaron tiras de pH (Riedel-de Häen).

Llegados a este punto, se añadieron 300 µl de FDNB 1 % (fluorodinitrobenzono) a las muestras y se incubaron durante 4 h en oscuridad.

Transcurrido el tiempo de incubación, las muestras se dejaron desecar durante toda la noche en estufa seca a 50°C (Theroven selecta).

Al día siguiente, se resuspendieron con 300-400 µl de metanol al 80 % y se centrifugaron durante 5 min a 10.000 rpm. El sobrenadante se colocó en viales para HPLC para su determinación.

Para la construcción de la recta patrón, se procesaron patrones de GSSG de concentraciones conocidas (de 3.125 nmoles a 50 nmoles de GSSG) y se analizaron por HPLC previamente a las muestras.

Para el análisis mediante HPLC se utilizó una columna Waters ODS S5 NH2 (0.052, 25 cm) y un flujo de 1 ml/min y se siguió el *método descrito en Espinosa y cols*³³⁴.

Los niveles de MDA fueron analizados por HPLC³³⁶ y la concentración de proteína fue cuantificada por el *método Lowry*³³⁷.

4.3.6.1.2.-Determinación de 8-oxo-deoxiguanosina en ADN nuclear

El ADN aislado se lavó dos veces con etanol al 70%, almacenado a -20°C, se secó y resuspendió en 200 µL de Tris 10 mM, 0.1 mM EDTA, 100 mM NaCl (pH 7.0) para su digestión enzimática.

La primera digestión consiste en añadirle, a 200 µg totales de ADN, 100 U de DNasa I en 40 µL Tris 10 mM y 10 µL de MgCl₂ 0.5 M (concentración final de 20 mM) y se incubó 1 h a 37°C.

En el siguiente paso, el pH de la mezcla de reacción se baja a 5.1 mediante la adición de 15 µL de acetato sódico 0.5 M pH 5.1.

Posteriormente, se añaden 10 µL de nucleasa P1 (5 U) y 30 µL de ZnSO₄ 10 mM (concentración final de 1 mM), y la mezcla fue incubada durante 1 h a 37°C.

Después de neutralizar el pH de la mezcla de reacción con 100 µL de Tris 0.4 M pH 7.8, se añadieron 20 µL de fosfatasa alcalina (3 U) y se incubaron durante 30 minutos a 37°C. Las proteínas se precipitan con acetona (5 volúmenes), se desechan mediante centrifugación y el sobrenadante se seca por evaporación.

El ensayo de la 8-oxo-deoxiguanosina se determina mediante cromatografía líquida de alta resolución y siguiendo las condiciones descritas por *Frenkel, Zhong* y cols³³⁸. El ADN hidrolizado se disuelve en agua grado HPLC y filtrada con una jeringa de 0.2-40 µm antes de aplicar a la columna Waters ODS HPLC (2.5x0.46 ID; 5 µm de tamaño de partícula).

La cantidad de 8-oxo-deoxiguanosina (8-oxo-dG) y la deoxiguanosina (dG) en el ADN digerido fue medido por detección de absorbancia UV y electroquímica. También hemos analizado patrones de dG y 8-oxo-dG para comprobar la correcta separación y poder identificar aquellas bases derivadas del ADN celular.

La concentración de dicha base se expresa como 8-oxo-dG/10⁶ dG.

4.3.7 Metodología de trabajo para la valoración de interleuquina 6

La determinación de IL-6 se realizó mediante la técnica de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) con el KIT EH2IL6 de la casa comercial Thermo Scientific.

El material utilizado se adjunta en anexo 1

En primer lugar se procedió a la preparación de los estándares, el tampón de lavado y las muestras.

La preparación de los puntos de la curva estándar se realizó mediante diluciones seriadas 1:2.5 del estándar suministrado por el kit hasta conseguir las concentraciones de: 400, 160, 64, 25.6, 10.24, 6 y 0 pg/mL. Se añadieron 240µl del diluyente apropiado en cada tubo de ensayo etiquetado con la concentración a alcanzar y posteriormente se adicionaron 160 µL del

estándar reconstituido con agua ultrapura en el primero de ellos. Para alcanzar las concentraciones deseadas se fue pipeteando 160 μL de cada uno de ellos y añadiéndose al siguiente. Como control negativo se utilizó el diluyente del estándar.

El tampón de lavado se elaboró mezclando el tampón de lavado 30X (50mL) con 1,5 l de agua ultrapura.

Las muestras fueron descongeladas de manera natural a temperatura ambiente.

En segundo lugar se procedió al ensayo.

En la placa ya preparada, se adicionó 50 μL de reactivo con el anticuerpo biotinilado en todos los pocillos y seguidamente 50 μL de los estándares (por duplicado), controles y muestras en el pocillo correspondiente. Tras tapar la placa con adhesivo se dejó incubar a temperatura ambiente durante dos horas.

Una vez finalizada la incubación de las muestras, se realizaron tres lavados con el tampón de lavado.

Tras preparar la solución de estreptavidina-HRP (mezcla de 30 μL de estreptavidina-HRP con 12 ml de tampón de dilución de estreptavidina-HRP) se añadió 100 μL de ésta a cada pocillo y se incubó de nuevo la placa a temperatura ambiente durante 30 minutos, con posterior lavado de las muestras tres veces con el tampón de lavado.

Seguidamente se añadió 100 μL de sustrato TMB a cada pocillo y se incubó por última vez la placa a temperatura ambiente durante 30 minutos protegiéndola de la luz. Transcurrido el tiempo pertinente se detuvo la reacción con 100 μL de solución de parada y se midió la absorbancia a 450 nm en un espectrofotómetro Multiskan Ascent (Thermo). Para el cálculo de los resultados se utilizó una curva estándar para determinar la cantidad de IL-6 humana en las muestras de plasma. Se generó la curva estándar representando la absorbancia media obtenida para cada estándar en el eje de ordenadas (Y) frente a la concentración correspondiente (pg / ml) de cada estándar en el eje de abcisas (X). La cantidad de IL-6 humana en cada muestra se determinó por interpolación de la absorbancia a 450 nm obtenida para cada muestra en la curva estándar. Los resultados se expresan en pg/ml. El nivel mínimo de detección del ensayo era < 1 pg/ml.

4.3.8 Metodología de trabajo para la valoración de interleuquina 18

La determinación de IL-18 se realizó mediante la técnica de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) con el KIT Human IL-18 Platinum ELISA eBioscience (BMS2ST/2CE) de la casa comercial Bender MedSystems.

El material utilizado se adjunta en anexo 1

En primer lugar se procedió a la preparación de los estándares, el tampón de lavado y las muestras.

La preparación de los puntos de la curva estándar se realizó mediante diluciones seriadas 1:2 del estándar suministrado por el kit hasta conseguir las concentraciones de: 5000, 2500, 1250, 625, 313, 156, 78, 19 y 0 pg/mL. Se añadieron 225 µl del diluyente apropiado en cada tubo de ensayo etiquetado con la concentración a alcanzar y posteriormente se adicionaron 225 µL del estándar reconstituido con agua ultrapura en el primero de ellos. Para alcanzar las concentraciones deseadas se fue pipeteando 225 µL de cada uno de ellos y añadiéndose al siguiente. Como control negativo se utilizó el diluyente del estándar.

El tampón de lavado se elaboró mezclando el tampón de lavado 20X (50mL) con 950 ml de agua ultrapura.

El tampón de ensayo se obtuvo mezclando el concentrado de tampón de ensayo 20X (5ml) con 95 ml de agua destilada.

La preparación del conjugado de biotina se realizó adicionando 60 µL de conjugado de biotina a 5,94 ml de tampón de ensayo, para obtener una proporción 1:100.

Para obtener la estreptavidina-HRP en una proporción 1:100 se mezcló 120 µL de ésta con 11,88 ml de tampón de ensayo.

Las muestras fueron descongeladas de manera natural a temperatura ambiente.

En segundo lugar se procedió al ensayo.

La placa se preparó con un doble lavado con 400 µL de tampón de lavado por cada pocillo, aspirando completamente el contenido los pocillos entre cada lavado.

En la placa ya preparada, se adicionó 100µL de las diluciones estándar obtenidas en los pocillos correspondientes. Seguidamente se añadió 50 µL de diluyente de muestra a los pocillos con muestras y 50 µL de cada muestra a los pocillos designados. Y por último, se añadió 50 µL de conjugado de biotina a todos los pocillos. Tras tapar la placa con adhesivo se dejó incubar a temperatura ambiente durante dos horas en un agitador mecánico a 200 rpm.

Una vez finalizada la incubación de las muestras, se realizaron seis lavados con el tampón de lavado.

Tras preparar la solución de estreptavidina-HRP se añadió 100 µL de ésta a cada pocillo y se incubó de nuevo la placa a temperatura ambiente durante 60 minutos en un agitador mecánico a 200 rpm, con posterior lavado de las muestras seis veces con el tampón de lavado.

Seguidamente se añadió 100 µL de sustrato TMB a cada pocillo y se incubó por última vez la placa a temperatura ambiente durante 30 minutos protegiéndola de la luz. Transcurrido el tiempo pertinente se detuvo la reacción con 100 µL de solución de parada y se midió la absorbancia a 450 nm en un espectrofotómetro Multiskan Ascent (Thermo).

Para el cálculo de los resultados se utilizó una curva estándar para determinar la cantidad de IL-18 humana en las muestras de plasma. Se generó la curva estándar representando la absorbancia media obtenida para cada estándar en el eje de ordenadas (Y) frente a la concentración correspondiente (pg / ml) de cada estándar en el eje de abscisas (X). La cantidad de IL-18 humana en cada muestra se determinó por interpolación de la absorbancia a 450 nm obtenida para cada muestra en la curva estándar. Como la dilución de las muestras era de 1:2, la concentración leída a partir de la curva estándar fue multiplicada por el factor de dilución (2). Los resultados se expresan en pg/ml. El nivel mínimo de detección del ensayo era de 9 pg/ml.

4.3.9 Metodología estadística y soporte informático

Para efectuar el análisis de datos y el cálculo de resultados estadísticos se utilizaron los programas Medcalc versión 15.4 y SPSS para Windows versión 19.

En los contrastes de hipótesis que se efectuaron, el nivel de significación que consideramos para la aceptación de la hipótesis nula fue de 0.05, valor más comúnmente aceptado por la comunidad científica.

La distribución normal de las variables se estudió mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se expresaron como media \pm desviación estándar las de distribución normal y como mediana y rango intercuartil las variables cuya distribución no era normal. Además de los estadísticos descriptivos habituales (media aritmética, mediana, desviación típica, varianza, intervalo de confianza etc.), se utilizaron las siguientes pruebas y contrastes de hipótesis:

- Para estudiar la asociación entre caracteres cualitativos se empleó la prueba de Chi-cuadrado, utilizándose la prueba exacta de Fisher cuando las condiciones de la muestra lo requirieron.
- Análisis de regresión lineal:
 - Correlaciones paramétricas: coeficiente de correlación de Pearson.
 - Correlaciones no paramétricas: p de Spearman.
- Contrastes paramétricos sobre igualdad de medias:
 - Para el caso de comparación de medias de dos grupos: prueba T de Student para las variables de distribución normal y pruebas no paramétricas para las variables de distribución no normal (muestras independientes: Wilcoxon y muestras pareadas Mann-Whitney).
 - Para más de dos grupos: ANOVA de un factor, con el contraste post hoc de la Diferencia Honestamente Significativa de Turkey.

Se calculó el percentil 25 de los parámetros bioquímicos de nuestra población considerando desnutrición niveles inferiores a éste. Respecto a la bioimpedancia, en relación a los controles valoramos desnutrición un ángulo de fase menor del percentil 25 (punto de cut off).

Se calcularon también los percentiles de los parámetros de estrés oxidativo. Consideramos nivel alto de la normalidad el percentil 90 de las variables oxidadas y nivel bajo de la normalidad el percentil 10 de las variables antioxidantes.

Para el cálculo del tamaño muestral hemos utilizado la *prueba de dos proporciones*, basándonos en la diferencia existente entre el porcentaje de pacientes con alteración del estrés oxidativo y nutricional en estadios precoces (estadios 2 y 3) y avanzados (estadios 4 y 5) de enfermedad renal crónica.

Basándonos en estudios previos esta afectación en los estadios precoces alcanza hasta un 20% de los pacientes.

Los datos se han obtenido aplicando la siguiente fórmula:

$$N = \frac{[Z(1-\alpha)(2p(1-p))^{1/2} + Z(1-\beta) (p_1(1-p_1) + (p_2(1-p_2)))^{1/2}]^2}{d^2}$$

$z(1-\alpha)$ = Es el valor de la desviación normalizada correspondiente al riesgo alfa

$z(1-\beta)$ = Es el valor de la desviación normalizada correspondiente al riesgo beta

p_1 = Estimado de la proporción que se obtendrá en el grupo experimental 1 (expresada en tanto por uno)

p_2 = Estimado de la proporción que se obtendrá en el grupo experimental 2 (expresada en tanto por uno)

p = Promedio de las proporciones experimentales. $(p_1+p_2)/2$

d = (p_1-p_2) . Diferencia relevante

Con estos datos y considerando una pérdida posible de un 15% se necesitaría entre 30 y 35 pacientes en cada grupo.

5.-Resultados

5.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

5.1.1 Datos demográficos

Se incluyeron un total de 155 pacientes: 63,4% hombres con edad promedio de 68,09 años (31-80).

Las características demográficas en los diferentes grupos estudiados quedan reflejadas en la siguiente tabla:

Tabla 8. Datos demográficos por estadios

	ESTADIO 3A	ESTADIO 3B	ESTADIO 4	ESTADIO 5	CONTROLES
N pacientes	37	47	47	24	45
EDAD (años)	65,49 (31-80)	68,62 (44-80)	69,26 (42-80)	68,79 (45-80)	67,8 (33-80)
SEXO (%)					
Hombres	67,6	74,5	57,4	66,7	51,1
Mujeres	32,4	25,5	42,6	33,3	48,9

5.1.2 Nefropatía causal

La nefropatía causal de la ERC según estadios era:

Tabla 9. Nefropatía causal en global y según estadio

NEFROPATÍA CAUSAL (%)	ESTADIO 3A	ESTADIO 3B	ESTADIO 4	ESTADIO 5	TOTAL
Nefropatía vascular	41,2	37,9	29,9	52,1	40,4
Nefropatía diabética	25,5	16,4	22,3	19,4	20,9
Nefritis intersticial	5,8	15,3	15,7	8,1	11,6
Nefropatía obstructiva	5,9	2,2	4,3	---	3,1
Poliquistosis renal	8,8	8,7	8,5	4,3	7,5
Glomerulonefritis	5,9	8,7	10,6	6,1	7,3
No filiada	6,8	10,9	8,6	8,7	8,6
Enfermedad por depósito	---	---	---	1,2	0,4

Podemos observar como la causa más frecuente de ERC entre nuestra población fue la nefropatía vascular en todos los grupos (prevalencia total del 40,4 %) seguida por la nefropatía diabética (20,9%).

5.1.3 Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular

La prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular estudiados se refleja en la tabla 10:

Tabla 10. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular global y según estadio

FACTORES DE RIESGO CV (%)	ESTADIO 3A	ESTADIO 3B	ESTADIO 4	ESTADIO 5	TOTAL
Tabaquismo	29,4	19,6	24,4	17,4	22,7
HTA	91,2	93,5	93,6	91,3	92,4
Hipercolesterolemia	79,4	89,1	91,5	95,7	88,9
Hipertrigliceridemia	23,5	23,9	21,3	30,4	24,8
Diabetes Mellitus	54,1	44,7	48,9	41,7	47,4
Hiperhomocisteinemia	35,13	65,95	80,85	91,66	68,3

Destaca la alta prevalencia de factores tradicionales de riesgo cardiovascular en todos los grupos de pacientes, con más de un 90% de pacientes hipertensos y con hipercolesterolemia desde estadios iniciales.

Comparadas las cuatro poblaciones mediante el test de Chi-cuadrado no encontramos diferencia significativa entre los cuatro grupos de pacientes excepto para la homocisteína que presentaba las siguientes diferencias significativas:

- Estadio 3A y 3B: $p = 0,009$. (IC 95% 7,47- 50,87)
- Estadio 3A y 4: $p = 0,000$. (IC 95% 23,11- 63,84)
- Estadio 3A y 5: $p = 0,000$. (IC 95% 30,83 - 73,32)
- Estadio 3B y 5: $p = 0,03$. (IC 95% 2,86 - 42,64)

5.1.4 Prevalencia de enfermedad cardiovascular

La prevalencia de ECV distribuida según estadios se describe en la tabla 11.

Tabla 11. Prevalencia de enfermedad cardiovascular global y por estadios

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (%)	ESTADIO 3A	ESTADIO 3B	ESTADIO 4	ESTADIO 5	TOTAL
Cardiopatía isquémica	52,9	63	65,2	76,6	64,4
Arritmia	8,8	10,9	17	17,4	13,5
Insuficiencia cardiaca	20,6	26,1	36,2	26,1	27,3
Accidente cerebrovascular	8,8	13	6,4	4,3	8,1
Arteriopatía periférica	23,5	21,7	21,3	39,1	26,4

Podemos apreciar como más de la mitad de la población estudiada presenta ya patología cardiaca desde estadios iniciales. Comparados los cuatro grupos de nuevo sólo encontramos como la prevalencia de cardiopatía isquémica aumenta de manera significativa en el estadio 5 ($p = 0,04$. Diferencia 23,7 % IC 95% 1,6-44,5%). No hubo diferencia significativa en el resto de parámetros valorados.

5.1.5 Perfil bioquímico básico de la población a estudio

El perfil bioquímico básico de la población renal estudiada se describe a continuación en la siguiente tabla. Por estadios se describe en el anexo 2, tabla 13.

Tabla 12. Perfil bioquímico básico de la población renal

	Media \pm Desviación típica	IC al 95%
Filtrado glomerular (ml/min/1.73 m ²)	32,09 \pm 14,10	29,78 - 34,39
Ácido úrico (mg/dl)	6,55 \pm 1,71	6,27 - 6,83
Colesterol total (mg/dl)	164,77 \pm 37,58	158,69 - 170,86
HDLc (mg/dl)	46,83 \pm 12,58	44,79 - 48,86
LDLc (mg/dl)	100,46 \pm 30,06	95,60 - 105,33
Proteínas totales (g/dl)	7,03 \pm 0,45	6,95 - 7,1
Hemoglobina (g/dl)	12,63 \pm 1,5	12,39 - 12,88
	Mediana	Rango intercuartil
Glucosa (mg/dl)	111	95,75 - 135,25
Creatinina (mg/dl)	1,82	1,43 - 2,83
Urea (mg/dl)	84	61,00 - 108,00
Hierro (μ g/dl)	69	56,00 - 69,00
IST (%)	23,05	17,95 - 28,35
Ferritina (ng/ml)	108	61,5 - 189,00
Triglicéridos (mg/dl)	131	87,5 - 131,00
PTH (pg/ml)	100	61,00 - 170,00
Vitamina D 25-Hidroxicolecalciferol (ng/ml)	24	15,00 - 34,75
Calcio (mg/dl)	9,6	9,3 - 9,9
Fósforo (mg/dl)	3,5	3 - 3,9

5.2 ESTUDIO DEL ESTADO NUTRICIONAL

5.2.1 Parámetros antropométricos

Se describen los resultados obtenidos de la medición de los pliegues cutáneos y de las fórmulas realizadas a partir de ellos en el total de la población renal. También se refleja el porcentaje de pacientes desnutridos, tanto con un grado de desnutrición importante (menor del percentil 25) o moderado (menor del percentil 50).

Para saber el percentil en el que se encontraba cada paciente se utilizaron las tablas descritas por Alastrué²⁸⁰⁻²⁸¹ y Esquiús²⁸² con las medidas de referencia para la población española según edad y sexo.

La descripción de los parámetros antropométricos por estadios se detalla en el Anexo 3 (Tabla 22). No encontramos diferencia significativa entre los diferentes estadios al comparar la media o mediana obtenidas en cada uno de los parámetros estudiados.

Tabla 14. Resultados antropométricos de la población renal estudiada

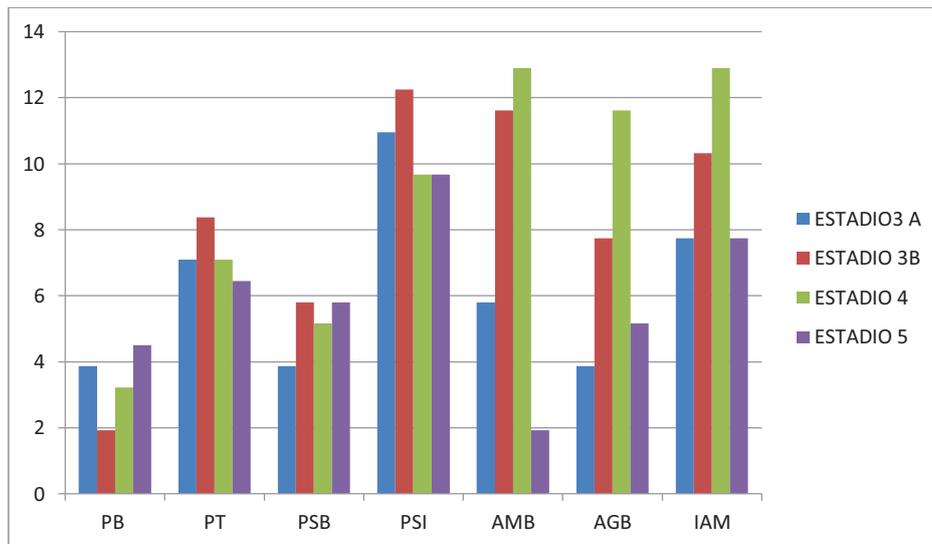
	Media ± Desviación típica	IC al 95%	% desnutrición	
			< P25	< P50
AMB: Área muscular del brazo (cm²)	54,74 ± 14,03	52,49 – 56,99	4,67	8,06
PSC: Pliegue subescapular (mm)	23,1 ± 8,66	21,75 ± 24,52	2,41	5,15
IMC: índice de masa corporal (kg/m²)	28,83 ± 4,68	27,98 - 29,68	-	-
PA: Perímetro abdominal (cm)	103 ± 14,25	101,08 - 106,28	-	-
	Mediana	Rango intercuartil		
PB: Pliegue bicipital (mm)	10,2	7,4 - 14,2	1,6	3,8
PT: Pliegue tricpital (mm)	16,2	12,2 - 24,7	3,7	7,25
PSI: Pliegue suprailiaco (mm)	13,8	10,1 - 22	10,63	23,8
AGB: Área grasa del brazo (cm²)	24,18	16,82 - 37,66	4,19	7,09
IAM: Índice adiposo-muscular	0,45	0,3 - 0,73	6,77	9,67
CMB: Circunferencia muscular del brazo (cm²)	20,9	15,9 - 27,2	4,19	8,38

Según la clasificación de la OMS sólo dos pacientes presentaban peso insuficiente (IMC < 18,5), una mujer de 76 años perteneciente al estadio 4 y otra de 56 años perteneciente al estadio 5. Al valorar el grado de obesidad encontramos que 33 pacientes presentaban sobrepeso grado I, 31 pacientes sobrepeso grado II (preobesidad), 49 pacientes obesidad tipo I, 12 pacientes obesidad tipo II y tres pacientes obesidad tipo III.

Podemos observar como el porcentaje de pacientes desnutridos varía según el pliegue o fórmula utilizada. El pliegue que mayor desnutrición detectó fue el pliegue suprailíaco y el que menor porcentaje fue el pliegue bicipital. Entre las fórmulas deducidas el índice adiposo-muscular fue el que mayor porcentaje detectó.

Posteriormente separamos a los pacientes por estadios y calculamos el porcentaje de pacientes por debajo del percentil 25 según cada parámetro calculado.

Figura 11. Representación gráfica por estadios del porcentaje de pacientes con desnutrición severa (menor del percentil 25) para cada parámetro antropométrico



Al analizar los resultados vimos como el porcentaje de pacientes desnutridos en cada estadio difería según el parámetro antropométrico utilizado. De nuevo el pliegue suprailíaco y el índice adiposo-muscular fueron los parámetros que mayor porcentaje de desnutrición objetivaron.

5.2.1.1 Correlaciones de parámetros antropométricos

La correlación existente entre los diferentes parámetros antropométricos se muestra en el anexo 4 (Tabla 23)

Pudimos comprobar correlación significativa entre todos ellos excepto la CMB y el AMB con el PB, PT y AGB. El IMC se correlacionó significativamente de manera positiva con todos los pliegues cutáneos y los parámetros deducidos a partir de ellos.

5.2.2 Parámetros bioquímicos

En la siguiente tabla se detallan los resultados obtenidos con los tres parámetros bioquímicos nutricionales medidos, tanto en la población renal total como por estadios.

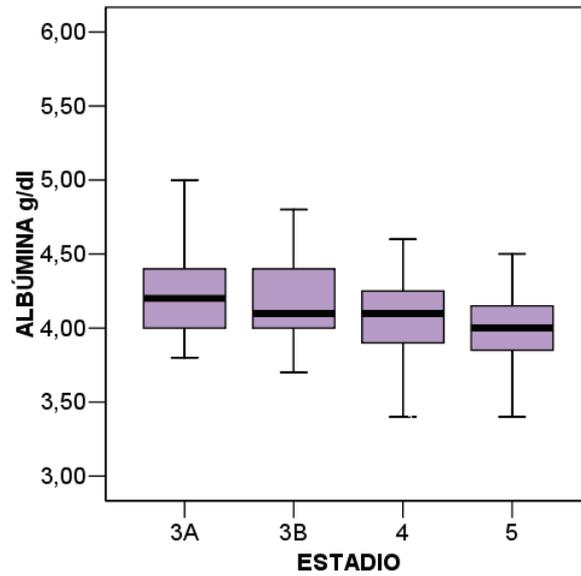
Para valorar el porcentaje de desnutrición existente en nuestra muestra se calculó el percentil 25 de cada parámetro, siendo 3,9 g/dl para la albúmina, 26 mg/dl para la prealbúmina y 211,5 mg/dl para la transferrina. Se tomaron dichos valores como punto de corte, catalogando a aquellos pacientes con niveles inferiores como pacientes con algún grado de desnutrición.

Tabla 15. Valores de albúmina y prealbúmina por estadios

	TOTAL	ESTADIO 3A	ESTADIO 3B	ESTADIO 4	ESTADIO 5
ALBÚMINA (g/dl)					
Media	4,13 ± 0,32	4,26 ± 0,41	4,13 ± 0,24	4,04 ± 0,27	4,03 ± 0,34
IC 95%	(4,07 - 4,18)	(4,10 - 4,44)	(4,05 - 4,21)	(3,96 - 4,13)	(3,83 - 4,24)
% Desnutrición	26,45	16,21	23,40	29,78	41,66
PREALBÚMINA(mg/dl)					
Media	30,98 ± 7,08	31,12 ± 5,63	30,71 ± 6,33	31,67 ± 7,28	32,26 ± 12,71
IC 95%	(29,91 - 32,17)	(28,8 - 33,4)	(28,63 - 32,79)	(29,4 - 33,94)	(24,58 - 39,95)
% desnutrición	25,16	29,72	29,78	21,27	16,66
TRANSFERRINA(mg/dl)					
Media	244,78 ± 46,08	257,32 ± 43,5	253,70 ± 44,49	238,1 ± 48,18	221,08 ± 39,48
IC 95%	(237,47 - 252,09)	(242,81 - 271,82)	(240,63 - 266,75)	(223,95 - 252,25)	(204,4 - 237,75)
% desnutrición	25,32	21,62	36,17	31,91	25

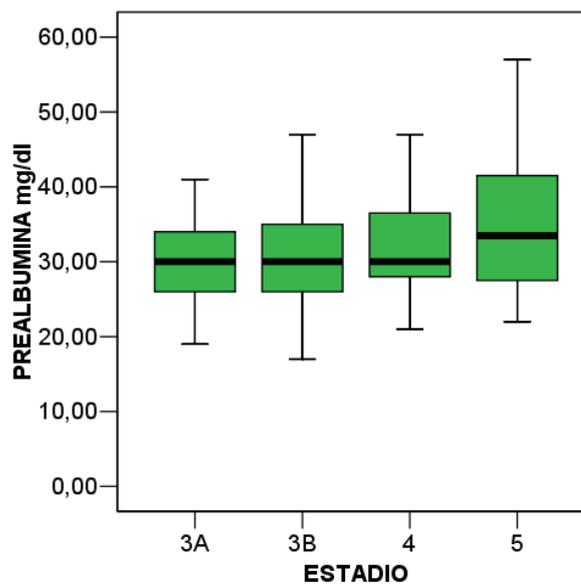
Al comparar la albúmina según estadios sólo existía diferencia significativa entre el estadio 3A y los estadios 4 y 5 ($p = 0,002$), a pesar de que se observaba una tendencia a menor valor cuanto más avanzado era el estadio. La media más baja la obtuvimos en el estadio 5 ($4,03 \pm 0,34$ g/dl).

Figura 12. Valores de albúmina por grupos



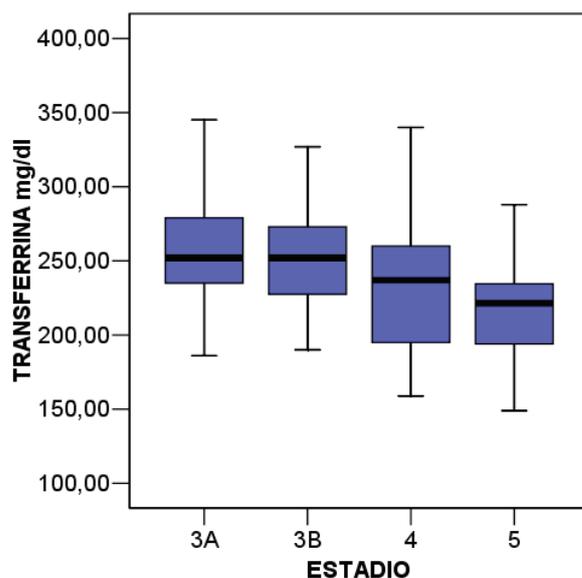
En cuanto a la prealbúmina, no encontramos diferencia significativa entre ninguno de ellos ($p = 0,18$). A diferencia de la albúmina la media más baja la encontramos en el estadio 3B ($30,71 \pm 6,33$) y la más alta en el estadio 5 pero con la desviación e intervalo más amplio ($32,26 \pm 12,71$).

Figura 13. Valores de prealbúmina por grupos



Por último, al comparar la transferrina según estadios sólo existía diferencia significativa entre el estadio 5 y los estadios 3A y 3B ($p = 0,007$), a pesar de que también se observaba una tendencia a menor valor cuanto más avanzado era el estadio, al igual que ocurría con la albúmina. La media más baja la obtuvimos en el estadio 5 ($221,08 \pm 39,48$ mg/dl)

Figura 14. Valores de transferrina por grupos



Encontramos un porcentaje elevado de pacientes con algún grado de desnutrición en nuestra población, alcanzando con los tres parámetros más de un 25% de la población. Mediante la prueba del Chi cuadrado se calculó si existía diferencia significativa entre el porcentaje de desnutrición obtenido por albúmina, prealbúmina o transferrina en el total de pacientes y por estadio, siendo el resultado negativo ($p = 0,9429 - 0,207$). Comprobamos también como el porcentaje de pacientes desnutridos en cada estadio variaba pero sin que hubiese diferencia significativa entre ellos ($p = 0,786 - 0,148$).

5.2.2.1 Correlaciones de parámetros bioquímicos

Valoramos la correlación existente entre los tres parámetros bioquímicos utilizados, comprobando que existía una correlación positiva significativa entre la albúmina y la prealbúmina ($p=0,007$. Coeficiente de correlación de Pearson 0,218) y la albúmina con la transferrina ($p=0,000$. Coeficiente de correlación de Pearson 0,303), pero no de la prealbúmina con la transferrina ($p = 0,167$. Coeficiente de correlación de Pearson 0,112)

5.2.3 Bioimpedancia multifrecuencia

Mediante la bioimpedancia se registraron los parámetros de composición corporal en cada uno de los pacientes y los controles. Los resultados obtenidos se muestran a continuación:

Tabla 16. Resultados de la composición corporal registrada por bioimpedancia en el grupo renal y los controles

	POBLACIÓN RENAL		CONTROLES	
	Media ± Desviación típica	IC 95%	Media ± Desviación típica	IC 95%
LTI (kg/m ²)	13,14 ± 2,51	12,3 - 13,98	13,98 ± 3,13	13,48 - 14,48
% GRASA	35,59 ± 9,58	34,05 - 37,12	33,94 ± 8,94	30,96 - 36,92
FTI (kg/m ²)	14,34 ± 5,48	13,47 - 15,22	11,9 ± 4,74	10,31 - 13,48
AF (grados)	5,19 ± 1,01	5,03 - 5,36±	5,68 ± 0,93	5,37 - 6,00
% desnutrición	48,38			
MCC	19,38 ± 6,04	17,36 - 21,39	22,71 ± 12,59	20,7 - 24,71
GN	0,24 ± 0,04	0,23 - 0,25	0,26 ± 0,42	0,24 - 0,27

* LTI: masa magra normalizada a la altura; % GRASA: porcentaje de masa grasa; FTI: masa grasa normalizada a la altura; AF: ángulo de fase; MCC: masa celular corporal; GN: grado de nutrición.

Al comparar las medias obtenidas en la población renal con el grupo control mediante la prueba de T-student sólo se obtuvo diferencia significativa para la masa grasa normalizada a la altura (p = 0,0003; IC95% -4,6023 a -1,3977)

Tres mujeres y 12 hombres del grupo con enfermedad renal presentaron un porcentaje de grasa menor del rango de normalidad establecido para su edad. Sólo una mujer y 17 hombres presentaban un porcentaje de grasa dentro de la normalidad.

El percentil 50 del ángulo de fase en los controles fue de 5,76 grados y el percentil 25 de 5,21 grados.

Tabla 17. Resultados de la composición corporal registrada por bioimpedancia por estadios

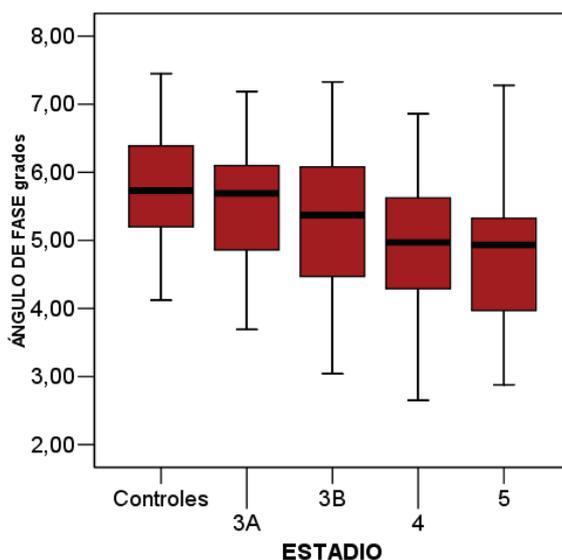
	ESTADIO 3A	ESTADIO 3B	ESTADIO 4	ESTADIO 5
LTI (kg)				
Media	14,94 ± 2,93	13,74 ± 2,96	13,51 ± 3,39	13,99 ± 3,16
IC 95%	(13,95 - 15,94)	(12,87 - 14,61)	(12,52 - 14,51)	(12,59 - 15,4)
% GRASA				
Media	34,08 ± 8,11	35,74 ± 9,62	37,38 ± 9,96	33,96 ± 11,01
IC 95%	(31,33 - 36,82)	(32,92 - 38,57)	(34,46 - 40,31)	(29,08 - 38,84)
FTI (kg)				
Media	13,94 ± 4,88	14,4 ± 5,93	14,98 ± 5,15	13,62 ± 6,32
IC 95%	(12,29 - 15,59)	(12,65 - 16,14)	(13,46 - 16,49)	(10,81 - 16,42)
AF (grados)				
Media	5,55 ± 0,83	5,31 ± 1,02	4,97 ± 1,08	4,83 ± 1,01
IC 95%	(5,26 - 5,83)	(5,01 - 5,62)	(4,65 - 5,28)	(4,38 - 5,28)
% desnutrición	29,72	44,68	57,44	66,66
MCC (kg)				
Media	23,86 ± 7,01	21,43 ± 7,15	23,42 ± 20,1	22,00 ± 7,96
IC 95%	(21,52 - 26,20)	(19,33 - 23,53)	(17,52 - 29,32)	(18,56 - 24,45)
GN				
Media	0,25 ± 0,04	0,24 ± 0,04	0,24 ± 0,05	0,25 ± 0,04
IC 95%	(0,24 - 0,26)	(0,23 - 0,25)	(0,22 - 0,25)	(0,23 - 0,27)

Calculamos el porcentaje de pacientes con un ángulo de fase menor al valor obtenido en el percentil 25 de los controles en el total de la población renal y en cada estadio, etiquetando a éstos como desnutridos. El 48,3% de la muestra presentaba un ángulo de fase menor. Al comparar los resultados por estadios mediante la prueba del Chi cuadrado obtuvimos diferencia significativa entre el estadio 3A con el estadio 4 ($p = 0,0192$; IC95% 4,998 a 47,831) y el estadio 5 ($p = 0,0098$; IC 95% 9,078 a 59,516)

El grupo con menor masa magra y mayor masa grasa correspondió al estadio 4. En cambio se obtuvo la media más baja de ángulo de fase en el estadio 5 ($4,83 \pm 1,01$). Los resultados para la MCC y el grado de nutrición fueron similares en todos los grupos. Al realizar ANOVA de un factor para comparar los diferentes parámetros obtenidos por bioimpedancia según el estadio renal, no encontramos diferencia significativa en ninguno de ellos exceptuando el ángulo de fase. Observamos diferencia significativa ($p = 0,010$) entre el

estadio 3A y el estadio 5. También observamos diferencia significativa para el AF entre el grupo control y los estadios 4 y 5.

Figura 15. Valor del ángulo de fase según estadio



5.2.3.1 Correlaciones de los parámetros obtenidos por bioimpedancia

Al estudiar la correlación existente entre los diferentes parámetros obtenidos por bioimpedancia comprobamos que existía correlación positiva entre todos los parámetros que representan el compartimento magro corporal (FTI, MMC, AF y grado de nutrición) y negativa con los parámetros que representan el compartimento graso (LTI y porcentaje de grasa corporal). (Anexo 5, tabla 24).

5.2.4 Correlación del ángulo de fase con parámetros antropométricos y bioquímicos

Para valorar el ángulo de fase como marcador nutricional quisimos comprobar la correlación existente entre éste y los principales parámetros antropométricos y bioquímicos en nuestra población. (Anexo 6, Tabla 25)

Entre todos los parámetros antropométricos medidos y deducidos encontramos correlación positiva con los indicadores de masa muscular (CMB, AMB) y negativa con algunos de los marcadores de adiposidad (AGB, IAM, PT). La correlación más importante se obtuvo con la CMB ($R = 0,370$; $p = 0,000$).

No se encontró correlación con el IMC.

Figura 16. Correlación entre ángulo de fase y pliegue cutáneo tricéptico

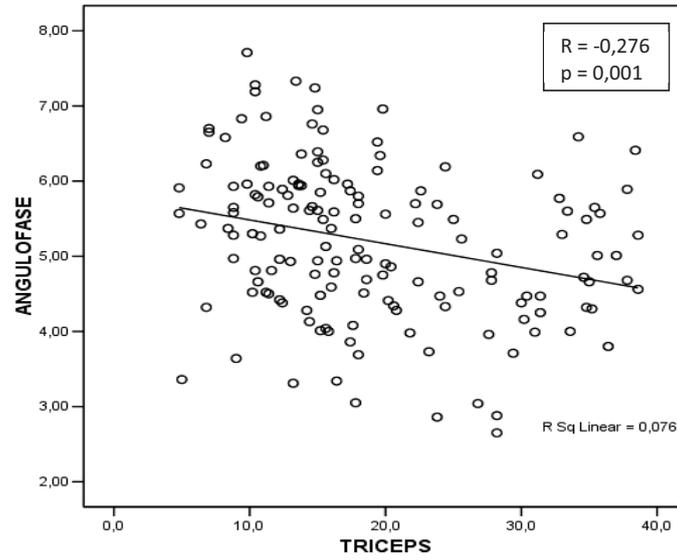


Figura 17. Correlación entre ángulo de fase y área grasa del brazo

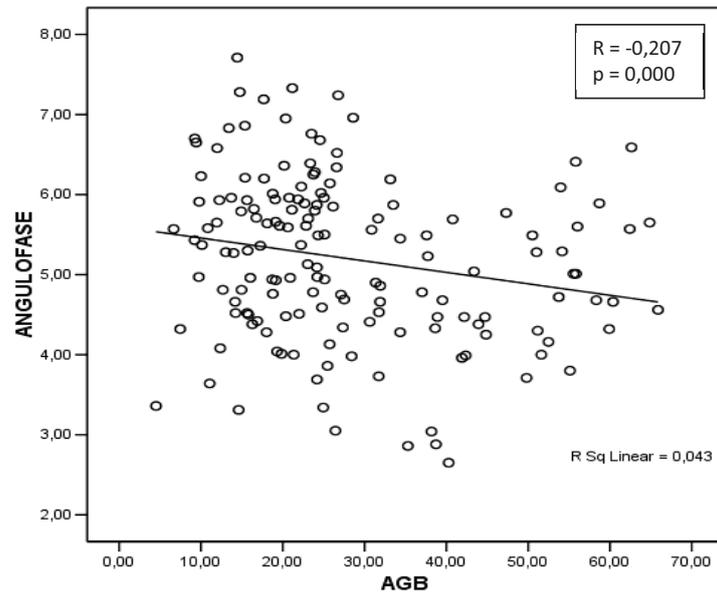


Figura 18. Correlación entre ángulo de fase e índice adiposo-muscular

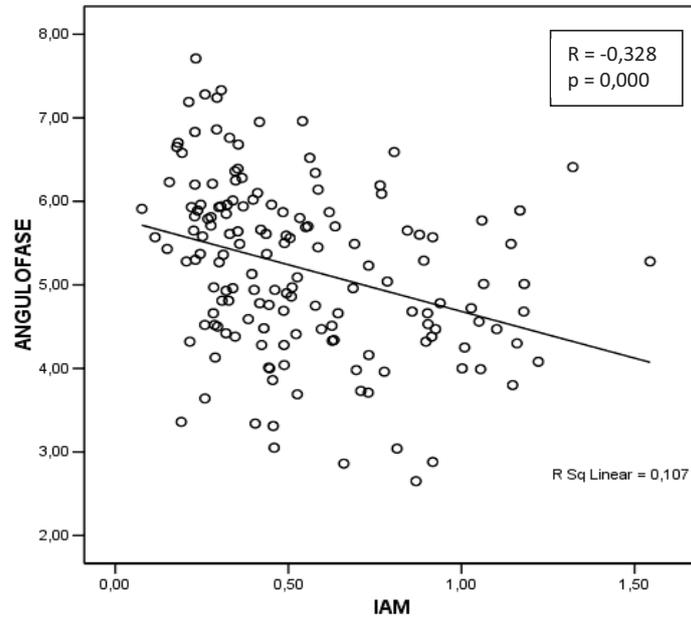


Figura 19. Correlación entre ángulo de fase y circunferencia muscular del brazo

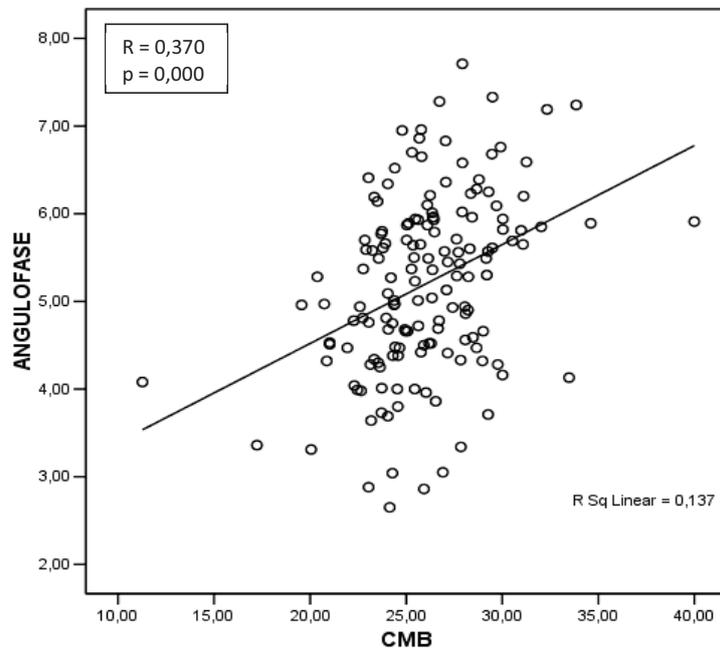
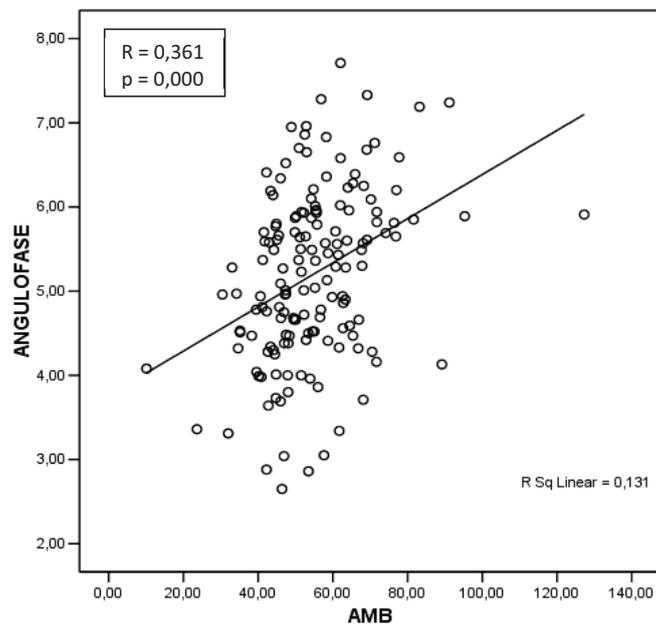


Figura 20. Correlación entre ángulo de fase y área muscular del brazo



Entre los tres parámetros bioquímicos medidos hallamos una correlación positiva con todos ellos, siendo la más importante con la albúmina ($R = 0,46$ y $p = 0,000$)

Figura 21. Correlación entre ángulo de fase y albúmina

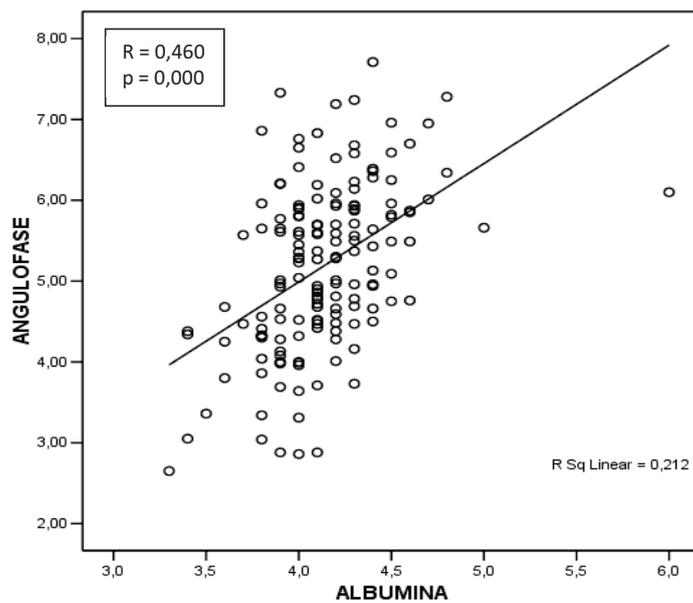


Figura 22. Correlación entre ángulo de fase y prealbúmina

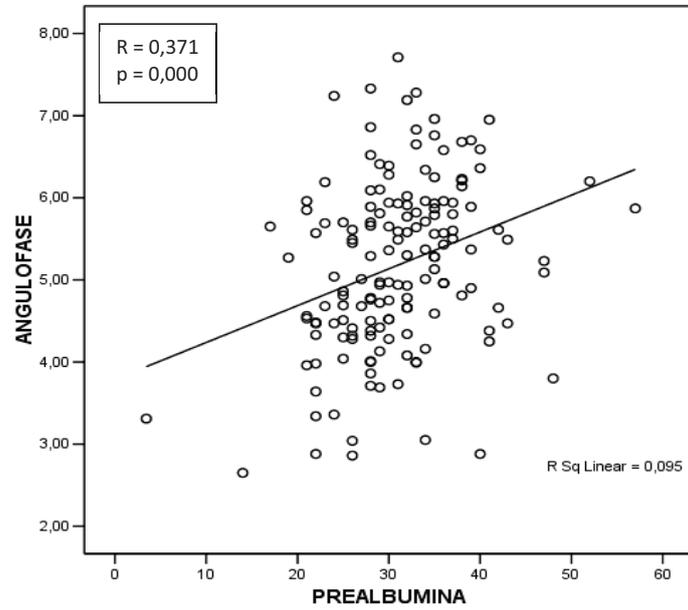
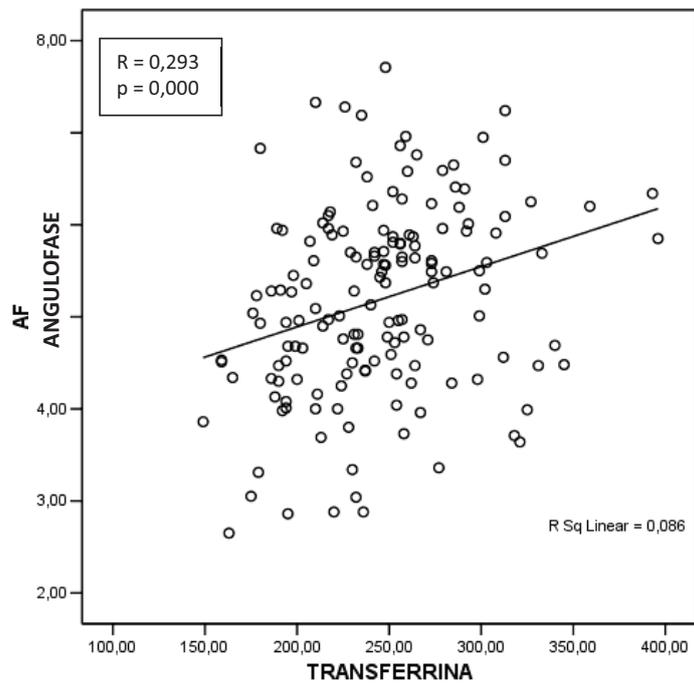


Figura 23. Correlación entre ángulo de fase y transferrina



5.3 ESTUDIO DEL ESTRÉS OXIDATIVO

5.3.1 Resultados del estrés oxidativo

Los resultados del estudio de estrés oxidativo en la población renal y controles fueron:

Tabla 18. Valoración de parámetros oxidativos en la población renal global y controles

	POBLACIÓN RENAL		CONTROLES	
	Media ± Desviación típica	IC 95%	Media ± Desviación típica	IC 95%
8-oxo-dG (U/10 ⁶ dG)	6,25 ± 1,58	6,00 - 6,50	2,75 ± 1,09	2,43 - 3,08
GSH (U/mg proteína)	17,44 ± 3,05	16,95 - 17,92	23,35 ± 5,26	21,79 - 24,92
GSSG (U/mg proteína)	5,53 ± 1,42	5,31 - 5,76	0,33 ± 0,18	0,28 - 0,38
GSSG/GSH	33,48 ± 12,63	31,7 - 35,48	1,33 ± 0,6	1,15 - 1,51
MDA (nmol/mg prot)	0,79 ± 0,2	0,76 - 0,82	0,11 ± 0,05	0,93 - 0,12

Al comparar las medias obtenidas del grupo control con las de la población renal en conjunto primero y posteriormente por estadios mediante la prueba de T-student encontramos diferencia significativa ($p < 0,000$) en todos los parámetros de estrés oxidativo analizados.

Calculamos el percentil 90 de los parámetros oxidantes y el percentil 10 del parámetro antioxidante en el grupo control:

P90 8-oxo-Dg U/10 ⁶ dG	P90 GSSG U/mg proteína	P90 GSSG/GSH	P90 MDA nmol/mg prot	P10 GSH U/mg proteína
4,19	0,646	2,218	0,195	19

El valor medio de todos los parámetros oxidantes en el grupo renal siempre fue superior al percentil 90 del grupo control. Para el parámetro antioxidante, el valor medio del grupo renal también fue inferior al percentil 10 del grupo control.

Al separar por estadios los resultados del estrés oxidativo fueron:

Tabla 19. Valoración de parámetros oxidativos según estadio

	ESTADIO 3A	ESTADIO 3B	ESTADIO 4	ESTADIO 5
8-oxo-dG (U/10⁶dG)				
Media	4,51 ± 0,86	5,88 ± 1,00	7,31 ± 1,09	7,59 ± 1,34
IC 95%	(4,22 - 4,8)	(5,59 - 6,18)	(6,99 - 7,63)	(7,02 - 8,15)
GSH (U/mg proteína)				
Media	19,52 ± 2,73	18,31 ± 2,48	15,92 ± 2,58	15,50 ± 2,82
IC 95%	(18,61 - 20,43)	(17,58 - 19,04)	(15,16 - 16,68)	(14,30 - 16,69)
GSSG (U/mg proteína)				
Media	4,02 ± 0,87	5,28 ± 0,93	6,25 ± 1,04	6,94 ± 1,23
IC 95%	(3,73 - 4,32)	(5,01 - 5,56)	(5,94 - 6,56)	(6,42 - 7,46)
GSSG/GSH				
Media	21,52 ± 8,53	29,58 ± 7,92	40,35 ± 9,75	46,08 ± 10,75
IC 95%	(18,68 - 24,37)	(27,25 - 31,91)	(37,48 - 43,21)	(41,53 - 50,62)
MDA (nmol/mg proteína)				
Media	0,57 ± 0,11	0,74 ± 0,12	0,92 ± 0,13	0,96 ± 0,17
IC 95%	(0,53 - 0,61)	(0,71 - 0,78)	(0,88 - 0,96)	(0,89 - 1,03)

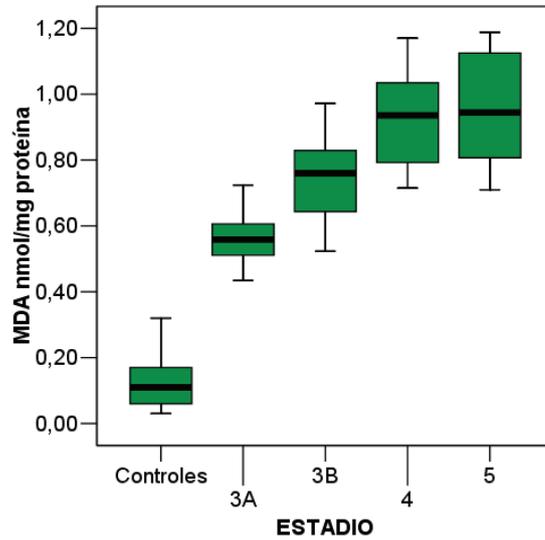
De nuevo el valor medio de todos los parámetros oxidativos fue superior al percentil 90 del grupo control en todos los estadios. Lo mismo ocurrió con el parámetro oxidante a excepción del estadio 3A, cuyo valor medio fue superior al percentil 10 del grupo control en vez de inferior.

Realizamos ANOVA de un factor para comparar todos los parámetros de estrés oxidativo estudiados según el estadio renal. Quisimos saber también que porcentaje de pacientes en cada estadio presentaban valores superiores o inferiores a los percentiles calculados. Los resultados obtenidos fueron:

1. A nivel de *peroxidación lipídica* (MDA) diferencia significativa ($p < 0,000$) entre todos ellos excepto entre el estadio 4 y el estadio 5 ($p = 1,000$); y diferencia significativa de todos ellos respecto al grupo control ($p < 0,000$).

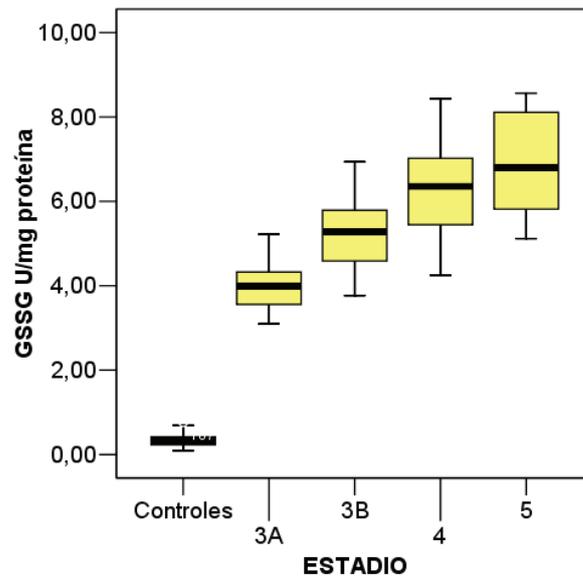
El 100% de los pacientes en los cuatro grupos presentaban niveles de MDA por encima de 0,195 nmol/mg prot.

Figura 24. Valor de MDA por estadios



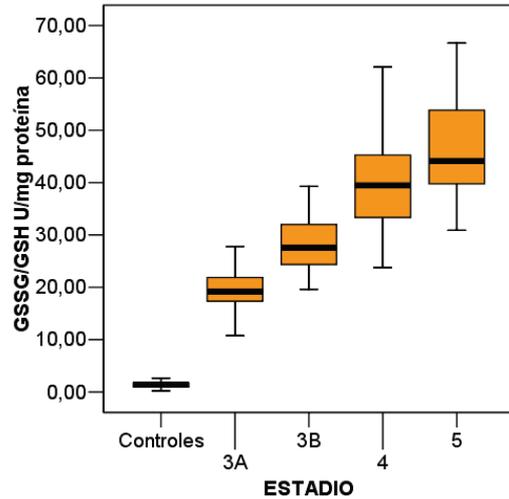
2. Entre los productos derivados de la *oxidación proteica* (GSSG, GSSG/GSH) diferencia significativa ($p < 0,000$) entre todos los estadios, excepto el cociente GSSG/GSH entre el estadio 4 y el estadio 5 cuyo resultado no fue significativo ($p = 0,080$); y diferencia significativa de todos ellos respecto al grupo control ($p < 0,000$).

Figura 25. Valor de GSSG por estadios



Excepto un paciente en el estadio 3A, el 99 % de los pacientes restantes presentaron valores superiores a 0,646 U/mg proteína.

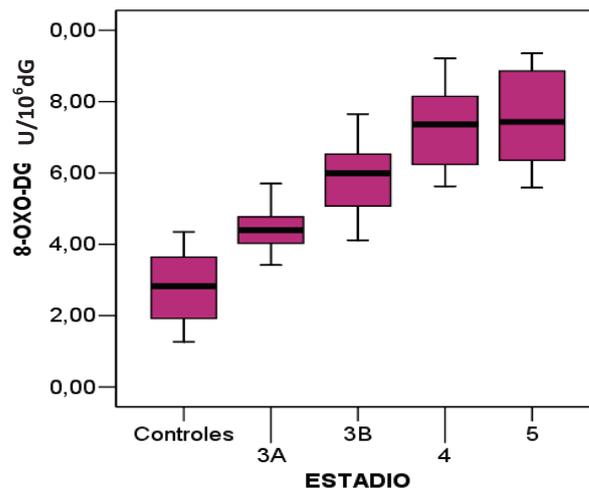
Figura 26. Valor del cociente GSSG/GSH por estadios



El 100% de las determinaciones en todos los grupos de estudio se encontraron por encima de 2,218.

3. Diferencia significativa ($p < 0,000$) de la 8-oxo-dG, molécula derivada del *daño oxidativo del material genético nuclear*, entre todos los estadios excepto nuevamente entre el estadio 4 y el estadio 5 ($p 1,000$); y diferencia significativa de todos ellos respecto al grupo control ($p < 0,000$).

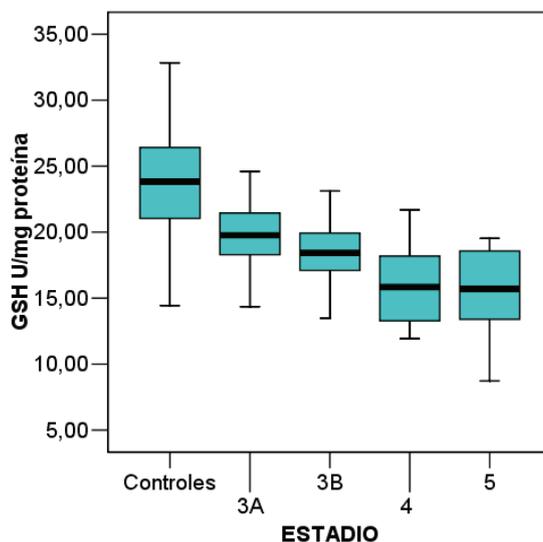
Figura 27. Valor de 8-oxo-dG por estadios



En este caso el porcentaje de pacientes con determinaciones superiores a 4,19 U/10⁶dG fue aumentando conforme cambiábamos de estadio: 62.1% estadio 3A, 78.3% estadio 3B, 87.24% estadio 4 y 91.67% estadio 5.

4. Con respecto al parámetro antioxidante estudiado (GSH), se encontró sólo diferencia significativa entre los estadio 3A y 3B respecto a los estadios 4 y 5 ($p < 0,000$), pero no en el resto ($p = 0,232$ entre estadio 3A y 3B; $p = 1,000$ entre estadio 4 y estadio 5). Sí que se obtuvo diferencia significativa de todos ellos respecto al grupo control ($p < 0,000$).

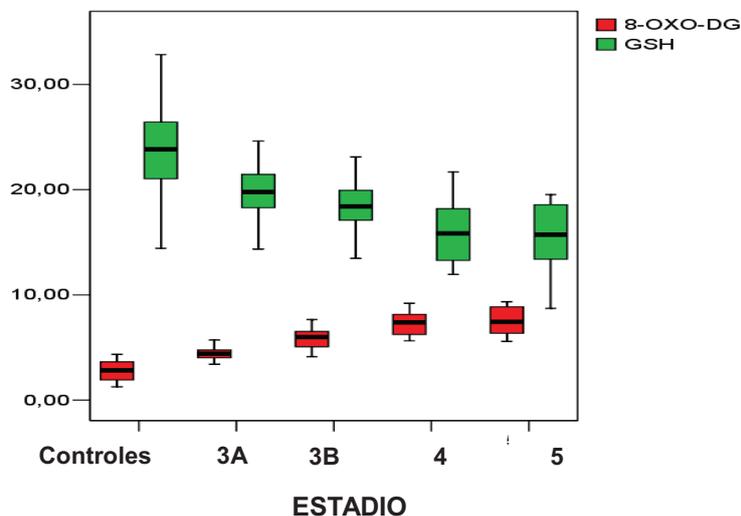
Figura 28. Valor de GSH por estadios



Sólo el 35,1% de los pacientes en el estadio 3A presentaron niveles superiores de GSH de 19 U/mg proteína. El resto de pacientes presentaron siempre determinaciones inferiores.

Podemos observar como la media más elevada de todos los parámetros oxidativos se obtuvo siempre en el estadio 5 y en concordancia con estos resultados la media más baja del parámetro antioxidante también se situó en el estadio 5.

Figura 29. Relación entre parámetro oxidante y antioxidante según estadio



5.3.2 Correlaciones de parámetros oxidantes y antioxidantes

Al estudiar la correlación existente entre los diferentes parámetros oxidantes comprobamos que existía correlación positiva entre todas las moléculas oxidantes (8-oxo-dG, GSSG, GSSG/GSH y MDA) y negativa con la molécula antioxidante (GSH).

(Anexo 7, tabla 26).

5.4 ESTUDIO DEL ESTADO INFLAMATORIO

5.4.1 Resultados del estado inflamatorio

Como parámetros inflamatorios se midieron PCR ultrasensible (PCRus), Interleuquina-6 (IL-6) e Interleuquina-18 (IL-18). Los resultados obtenidos se reflejan en la tabla 20.

Tabla 20. Resultados de parámetros inflamatorios en población renal y controles

	POBLACIÓN RENAL		CONTROLES	
	Mediana	Rango intercuartil	Media ± Desviación típica	IC 95%
PCR us (mg/l)	3,20	1,55 - 7,60	1,57 ± 1,67	1,22 - 1,169
IL-6 (pg/ml)	8,53	4,52 - 11,46	1,41 ± 0,73	1,08 - 1,73
IL-18 (pg/ml)	529,65	271,33 - 751,33	144,36 ± 46,04	123,95 - 164,78

Se comparó los resultados obtenidos en la población renal con los del grupo control mediante la prueba de U de Mann-Whitney, encontrando diferencia significativa ($p < 0,000$) con los tres parámetros de inflamación analizados.

Al separar por estadios los resultados del estado inflamatorio fueron:

Tabla 21. Valoración de parámetros inflamatorios según estadio

	ESTADIO 3A	ESTADIO 3B	ESTADIO 4	ESTADIO 5
PCR us (mg/l)				
Mediana	5,39 ± 6,59	4,6 ± 5,43	11,93 ± 19,15	6,43 ± 6,02
R. Intercuartil	(1,74 - 9,04)	(2,19 - 7,00)	(2,41 - 21,46)	(3,44 - 9,43)
IL-6 (pg/ml)				
Mediana	9,04 ± 4,43	14,52 ± 19,7	7,71 ± 4,72	9,13 ± 4,13
R. Intercuartil	(6,58 - 11,49)	(5,78 - 23,25)	(5,37 - 10,06)	(7,07 - 11,18)
IL-18 (pg/ml)				
Mediana	638,44 ± 253,67	476,18 ± 306,34	723,77 ± 1193,25	712,81 ± 712,90
R. Intercuartil	(497,96 - 778,92)	(340,35 - 612,00)	(130,38 - 1317,17)	(358,29 - 1067,33)

Realizamos ANOVA de un factor para comparar los tres parámetros de inflamación estudiados según el estadio renal sin encontrar diferencia significativa en ninguno de ellos (PCR us $p = 0,671$; IL-18 $p = 0,584$; IL-6 $p = 0,333$).

5.4.2 Correlaciones de parámetros inflamatorios

No se obtuvo ninguna correlación significativa entre los tres parámetros de inflamación estudiados (Anexo 8. Tabla 27)

5.5 RELACIÓN DEL ÁNGULO DE FASE CON EL ESTRÉS OXIDATIVO Y LA INFLAMACIÓN

Valoramos la relación existente entre el ángulo de fase y los parámetros oxidativos y antioxidantes así como con los tres parámetros inflamatorios.

Los resultados se muestran en las tablas 28 y 29 (Anexos 9 y 10)

El ángulo de fase se correlacionó negativamente con todos los parámetros oxidantes, pero no con la GSH. La correlación más importante se obtuvo con la GSSG ($R = -0,220$; $p = 0,006$)

En cuanto a los parámetros inflamatorios no se halló correlación significativa con ninguno de ellos, sólo la PCRus presentó cierta tendencia negativa ($R = -0,167$; $p = 0,057$).

Figura 30. Correlación entre ángulo de fase y 8-oxo-deoxiguanosina

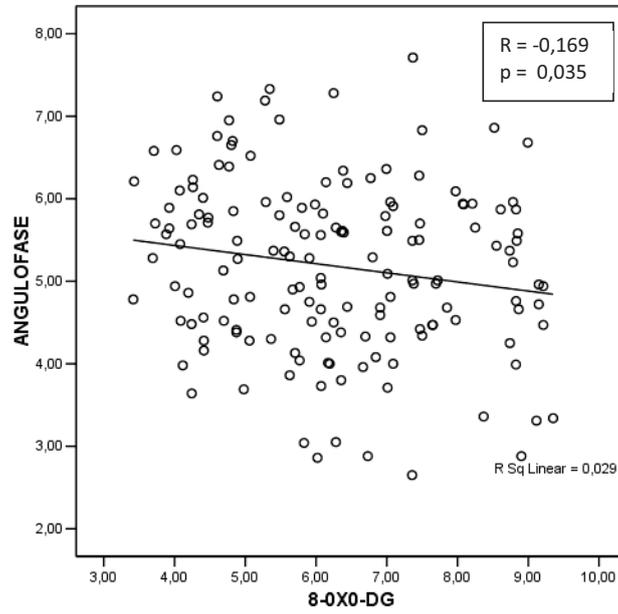


Figura 31. Correlación entre ángulo de fase y glutatión oxidado

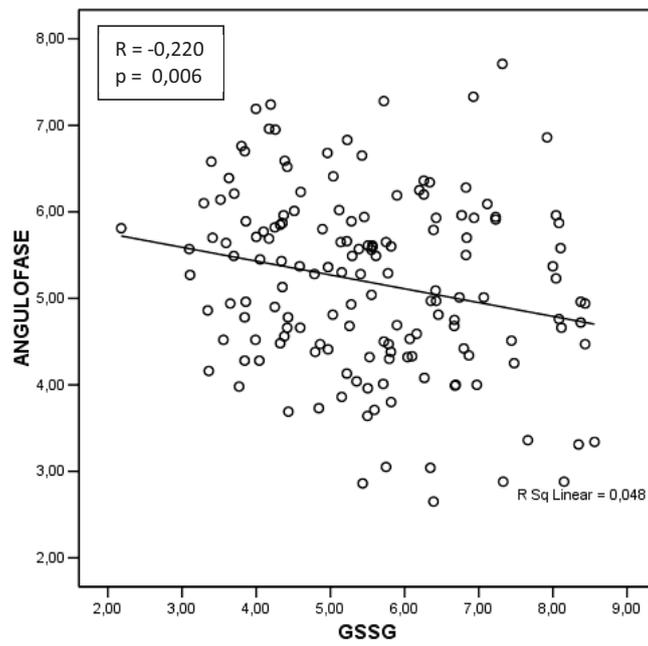


Figura 32. Correlación entre ángulo de fase y cociente glutatión oxidado/glutatión reducido

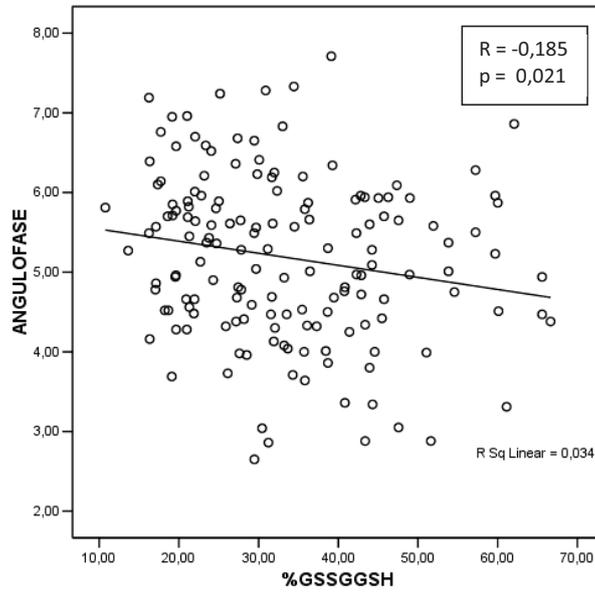
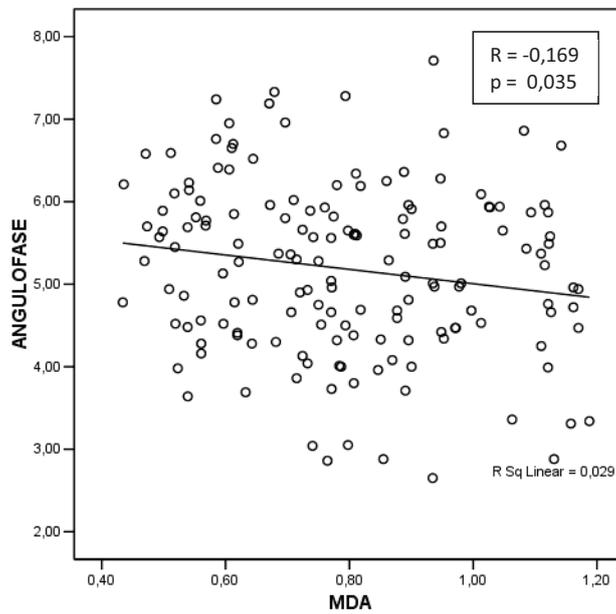


Figura 33. Correlación entre ángulo de fase y malondialdehído



5.6 RELACIÓN ENTRE ÁNGULO DE FASE, NUTRICIÓN, ESTRÉS OXIDATIVO E INFLAMACIÓN

Dividimos a los pacientes en dos grupos según tuvieran un AF mayor o menor de 5,76 (valor del percentil 50 del grupo control) con la idea de comparar los valores para cada parámetro oxidante, antioxidante, nutricional e inflamatorio, y ver si existía diferencia significativa entre ambos.

El grupo con AF menor de 5,76 estaba formado por 80 pacientes, mientras que el de AF mayor de 5,76 lo formaban 75.

Al realizar la comparación mediante la prueba de T- student obtuvimos las siguientes diferencias significativas ($p= 0,000 - 0,023$):

- A nivel de estrés oxidativo la GSSG como único parámetro aislado.

- Entre todos los parámetros de antropometría valorados sólo la circunferencia muscular del brazo, el área muscular del brazo, el área grasa del brazo y el índice adiposo-muscular.

- Los tres marcadores bioquímicos de nutrición: Transferrina, albúmina y prealbúmina

- Todos los parámetros obtenidos por bioimpedancia: masa grasa normalizada a la altura; masa magra normalizada a la altura, porcentaje de grasa corporal, masa celular corporal y grado de nutrición.

- Ninguno de los parámetros inflamatorios.

Los resultados se muestran en la tabla 30 (Anexo 11).

5.7 FACTORES RIESGO CARDIOVASCULAR, NUTRICIÓN, ESTRÉS OXIDATIVO E INFLAMACIÓN

Para valorar el impacto de los factores de riesgo, agrupamos a los pacientes en función de los antecedentes cardiovasculares que presentarán. Escogimos los siguientes factores: edad (mayor o menor de 65 años), diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperhomocisteinemia, cardiopatía isquémica crónica, arritmia cardíaca, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular y arteriopatía periférica. Se analizaron los resultados de la muestra de población renal en conjunto.

Comparamos los diferentes parámetros analizados durante todo el estudio entre los grupos que presentaban más o menos de tres de estos antecedentes. La población quedó dividida en 81 pacientes con más de tres factores de riesgo cardiovascular y 74 pacientes con menos.

Encontramos diferencias significativas sólo con el ángulo de fase entre todos los parámetros nutricionales, la IL-6 y PCRus de los parámetros inflamatorios y todos los parámetros de estrés oxidativo.

Los resultados se muestran en la tabla 31 (Anexo 12)

5.8 FUNCIÓN RENAL, NUTRICIÓN, ESTRÉS OXIDATIVO E INFLAMACIÓN

Valoramos la posible relación existente entre el filtrado glomerular y los diferentes parámetros de estrés oxidativo, nutricionales e inflamatorios analizados a lo largo del estudio. Ninguno de los parámetros medidos de inflamación presentó correlación significativa con el valor de CKD-EPI. Entre los parámetros de bioimpedancia sólo el ángulo de fase y la masa muscular normalizada a la altura presentaron correlación positiva con éste ($R = 0,331$; $p = 0,00$ y $R = 0,163$; $p = 0,044$ respectivamente). Entre los parámetros nutricionales bioquímicos la correlación fue mayor, encontrando una relación positiva con la albúmina ($R = 0,341$; $p = 0,000$) y la transferrina ($R = 0,308$; $p = 0,000$). Por último, entre todos los parámetros de antropometría sólo objetivamos correlación significativa con la circunferencia muscular del brazo ($R = 0,217$; $p = 0,000$) y el área muscular del brazo ($R = 0,212$; $p = 0,012$). Todos los parámetros de estrés oxidativo se correlacionaron con el valor de CKD-EPI ($p = 0,000$), siendo la relación negativa con todas las moléculas oxidantes (R entre $-0,684$ y $-0,653$) y positiva con la antioxidante ($R = 0,461$).

5.9 DIABETES MELLITUS, NUTRICIÓN, ESTRÉS OXIDATIVO E INFLAMACIÓN

Para averiguar si el comportamiento del estrés oxidativo, estado nutricional e inflamatorio difería en el paciente diabético respecto al que no lo era, dividimos la población renal en dos grupos y comparamos los valores obtenidos para cada parámetro estudiado. Había un total de 74 pacientes diabéticos, frente a 81 pacientes que no lo eran.

Ninguno de los parámetros de estrés oxidativo e inflamación mostró diferencia significativa ($p = 0,056$ a $0,147$), sólo la IL-6 de nuevo cierta tendencia ($p = 0,058$). Entre los parámetros nutricionales, encontramos la mayor diferencia a nivel de antropometría (IMC, perímetro abdominal, pliegue subescapular, circunferencia muscular del brazo y área muscular del brazo), mínima para los parámetros bioquímicos (sólo la prealbúmina) y ninguna entre los parámetros obtenidos por bioimpedancia.

Los resultados se muestran en la tabla 32 (Anexo 13).

Posteriormente analizamos los dos grupos comparándolos por estadios. Según el estadio variaba el parámetro que mostraba diferencia significativa:

-En el estadio 3A: únicamente la prealbúmina.

-En el estadio 3B: el perímetro abdominal, el pliegue subescapular y la prealbúmina.

-En el estadio 4: el IMC y el perímetro abdominal.

-En el estadio 5: obtuvimos la mayor diferencia a nivel de antropometría entre los marcadores de depósito graso (IMC, perímetro abdominal, pliegue bicipital, pliegue subescapular, pliegue suprailíaco y área grasa del brazo) y encontramos por primera vez diferencia significativa entre todas las moléculas oxidantes (8-oxo-deoxiguanosina, glutatión oxidado, malondialdehído y el cociente glutatión oxidado/reducido) pero no la antioxidante ($p=0,628$).

Los resultados se muestran en la tabla 33 (Anexo 14).

6.- Discusión

La finalidad de nuestro proyecto de investigación era enmarcar la situación metabólica, inflamatoria y oxidativa del paciente con ERC desde estadios iniciales hasta antes de comenzar la terapia sustitutiva.

Los principales hallazgos del estudio fueron: en primer lugar, la existencia de alteraciones nutricionales en los pacientes con ERC en estadios 3A hasta 5 en los que existe un aumento del componente graso corporal en detrimento del componente magro. En segundo lugar, la presencia de un estado oxidado que afecta uniformemente a todas las líneas moleculares estudiadas, aumenta con el grado de insuficiencia renal y viene determinado por una elevación de moléculas oxidadas y un descenso de los recursos enzimáticos antioxidantes. Y por último, un aumento de todos los parámetros inflamatorios estudiados en la población renal respecto a los controles sanos.

6.1 CONSIDERACIONES GENERALES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

En general el estudio se ha realizado sobre una población añosa (promedio de edad de 68,09 años) con una media de edad similar entre los distintos grupos y el grupo control seleccionado. Al igual que la mayoría de estudios en los que la proporción de hombres suele superar a la de mujeres, en éste existe también predominio del sexo masculino (63,4 % frente 36,6 %).

Respecto a la nefropatía causal la primera causa en frecuencia en todos los estadios fue la nefropatía vascular (prevalencia total del 40,4%) seguida por la nefropatía diabética (20,9%). Al comparar nuestro resultado con el último informe de 2013 ofrecido por el Registro Español de Enfermos Renales²¹ dentro del rango de edad estudiado, la nefropatía causal fue similar, destacando la causa vascular con una prevalencia del 47% y la nefropatía diabética con un 27%.

Nuestro estudio corrobora la elevada prevalencia descrita ya por Foley hace más de 20 años²⁵ de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales entre la población renal desde estadios iniciales. Comparando nuestros resultados con el estudio llevado a cabo por Weiner y cols³³⁹ en el que se analizan los datos epidemiológicos de 1505 pacientes con insuficiencia renal (filtrado glomerular comprendido entre 15 y 59 ml/min/por 1,73 m²) y edad media de 68,2 años recogidos de los estudios más importantes realizados en diferentes ciudades de América (Atherosclerosis Risk in Communities Study, Cardiovascular Health Study, Framingham Heart Study, and Framingham Offspring Study), vemos como el porcentaje de hipertensión, diabetes, dislipemia y tabaquismo es mucho mayor en nuestra cohorte respecto a la suya (92,4; 47,4; 88,9 y 22,7 vs 59,4; 12,44; 3,4 y 15%). Cifras más concordantes encontramos en un reciente estudio multicéntrico español publicado por Cases y cols³⁴⁰ en 2010 para

comprobar la prevalencia de ERC en 2608 pacientes con elevado riesgo cardiovascular o con ECV establecida, donde la prevalencia de pacientes con ERC fue del 37,3% (83,1% estadio 3; 14,8% estadio 4 y 2,1% estadio 5) con una edad media de 71,2 años. De éstos un 17% reconocían ser fumadores activos, 91,8% eran hipertensos, 69% diabéticos y 82,9% dislipémicos.

Otro punto a destacar es la elevada prevalencia de hiperhomocisteinemia en todos los grupos y el aumento significativo de ésta según la disminución del filtrado glomerular. Muchos estudios avalan la relación entre el aumento de homocisteína plasmática y el deterioro de la función renal: Henning y cols³⁴¹ en un estudio con 40 pacientes con ERC en prediálisis y otros 50 pacientes en tratamiento sustitutivo con HD, estudiaron las concentraciones plasmáticas de homocisteína, los productos de la ruta metabólica de transulfuración (cistationina, cisteína, ácido metilmalónico) y remetilación (metionina). Llegaron a la conclusión que la homocisteína y los productos de la vía de transulfuración se correlacionaban con la creatinina; Ducloux y cols³⁴² en un estudio prospectivo realizado en Francia de 207 pacientes con insuficiencia renal crónica estable que habían sido trasplantados del riñón y con una media de seguimiento de 21,2 meses, observaron que la homocisteína se correlacionaba con la creatinina. Los pacientes tenían unas concentraciones medias de homocisteína de 21,1 $\mu\text{mol/l}$. Observaron además que los niveles elevados de homocisteína eran un factor de riesgo independiente para la aparición de eventos cardiovasculares (incidencia de los mismos del 14%); Miller y cols³⁴³ en un estudio de 1789 sujetos de más de 60 años, encontraron que la homocisteína dependía de forma importante de la creatinina; es decir, a mayor insuficiencia renal mayores eran los niveles de homocisteína plasmática. El mecanismo por el que la homocisteína aumenta en pacientes con insuficiencia renal no está del todo claro, pero se piensa que es debido a una disminución del aclaramiento y metabolización renal de la misma y/o a un descenso de la metabolización extrarrenal por retención de sustancias inhibitorias^{344 345}

La ECV acelerada es una complicación frecuente de la enfermedad renal. Bright en 1836 fue el primero en reportar la asociación existente entre ERC y ECV. Desde entonces numerosos estudios epidemiológicos han confirmado dicha asociación y establecido que no sólo es debido al hecho de que estas dos enfermedades comparten factores de riesgo comunes sino también por la presencia de mecanismos específicos de la propia enfermedad renal, entre ellos el aumento del estrés oxidativo, que promueven la enfermedad vascular y por lo tanto, aumentan sustancialmente la carga de patología cardiovascular en el enfermo renal ya desde estadios iniciales. En consecuencia, la principal causa de morbimortalidad en el paciente renal es la causa vascular, tanto es así que sólo una pequeña minoría de los pacientes

con ERC avanzada logra llegar a diálisis, mientras que más de la mitad morirá por eventos cardiovasculares³⁴⁶.

Foley y cols en 1998²⁵ ya demostraba como al empezar el tratamiento dialítico el 18% de los pacientes habían sufrido un infarto agudo de miocardio, el 22% presentaban angor, 37% habían tenido episodios de fallo cardíaco congestivo y casi un 80% tenían una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) menor del 40%, o una hipertrofia ventricular izquierda, o ambas. Dicho riesgo se incrementa de manera similar para accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, y fibrilación auricular.

Nuestros resultados siguen la misma línea descrita hasta ahora, en la que podemos comprobar tanto a nivel global como por estadios la elevada patología cardiovascular ya presente en nuestros pacientes, cuando aún no están en diálisis.

6.2 ANÁLISIS DEL ESTADO NUTRICIONAL

6.2.1 Valoración nutricional por antropometría

La población estudiada presenta un IMC medio indicativo de sobrepeso grado II ($28,83 \pm 4,68$). Sólo dos pacientes presentaron un IMC menor de 18, 24 pacientes normopeso, 64 pacientes sobrepeso y 64 pacientes distintos grados de obesidad. Podemos decir según estos resultados que los pacientes de nuestra muestra son pacientes con elevado porcentaje de grasa corporal. En un estudio realizado en Sevilla sobre 165 pacientes con ERC estadio 4 y 5 para valorar la influencia de la obesidad en la supervivencia a los 5 años en pacientes con insuficiencia renal en prediálisis, se obtuvo también un IMC medio indicativo de sobrepeso ($28,3 \pm 5,3$)³⁴⁷. Recientemente, se ha publicado un estudio multicéntrico llevado a cabo con un total de 676 pacientes ingleses, holandeses y daneses entre 40 y 75 años y con filtrado glomerular $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ en el que se les comparó con 6599 pacientes sin insuficiencia renal. Uno de los objetivos del estudio era comprobar la utilidad del IMC junto con la medida del perímetro abdominal y el ratio cintura-cadera como mecanismos para detectar la obesidad. Los resultados mostraron que los pacientes renales no pesaban más pero sí que había diferencia significativa en cuanto a IMC (28 ± 5 vs $29 \pm 5,1$; $p < 0,0001$) y perímetro abdominal ($93,8 \pm 13,1$ vs $94,9 \pm 13,2$; $p 0,04$), pero no en ratio cintura-cadera. También objetivaron que a menor filtrado glomerular los pacientes presentaron mayor IMC y perímetro abdominal ($p < 0,001$)³⁴⁸. En nuestro caso, cuando comparamos los resultados por estadios no encontramos diferencia significativa entre ellos, es más, la media más baja tanto de IMC como de perímetro abdominal las obtuvimos en el estadio 5 a diferencia del estudio anterior. La explicación podría deberse a que nuestra población y la del estudio no son superponibles puesto que analizan pacientes con grados de insuficiencia renal distintos, ya que los pacientes del estudio

presentaban ERC en estadios iniciales (filtrado glomerular entre 40 y 60 ml/min/m²) y ninguno presentaba un filtrado glomerular por debajo de 20 ml/min/m². Caravaca y cols³⁴⁹ realizaron un estudio con 201 pacientes con ERC estadio 5 prediálisis (filtrado glomerular medio entre 14.6 hasta 10.52 ml/min/m²) con el objetivo de desarrollar un *score* que facilitara la decisión del momento de inicio del tratamiento renal sustitutivo. Entre los múltiples parámetros que midió, uno de ellos fue el IMC, comprobando como éste disminuía a medida que el filtrado glomerular era menor (29.2 ± 5.8 a 22.6 ± 4.0), hallazgo que concuerda con nuestros resultados. Así pues, parece ser que en la insuficiencia renal hay una ganancia progresiva de grasa corporal coincidente con la disminución del filtrado glomerular hasta llegado un punto en el que probablemente debido a la anorexia que acompaña la uremia, las severas restricciones dietéticas, los trastornos hormonales y gastrointestinales que ocurren, la acidosis metabólica o la toma de medicamentos que interfieren con la absorción de los alimentos, el depósito de grasa disminuye conforme se inicia la malnutrición calórica³⁵⁰. Lo mismo ocurrió con el resto de parámetros antropométricos. Sin que hubiese diferencia significativa entre estadios las medias más bajas de todos los pliegues cutáneos y fórmulas deducidas a partir de estos se hallaron en el estadio 5, menos para el pliegue tricipital y el índice adiposo-muscular.

Para poder valorar el porcentaje de desnutrición en nuestra población renal calculamos el porcentaje de pacientes que estaban por debajo del percentil 25 de las tablas de referencia descritas por Alastrué y Esquiú para cada parámetro antropométrico, primero en global y posteriormente por estadios. Vimos como el porcentaje de pacientes desnutridos variaba según el pliegue o fórmula utilizada. El pliegue que mayor desnutrición detectó fue el pliegue suprailíaco (10,63 %), seguido del pliegue tricipital (3,7 %) y el que menor porcentaje fue el pliegue bicipital (1,6 %). Entre las fórmulas deducidas el índice adiposo-muscular fue el que mayor porcentaje detectó (6,77 %) seguido del área muscular del brazo (4,67 %).

La gran mayoría de los trabajos publicados en los que se ha valorado mediante antropometría el estado nutricional de los pacientes con ERC se han realizado con pacientes en diálisis y no en estadios previos. En ellos se ha utilizado el pliegue tricipital para estimar el estado nutricional calórico, la circunferencia muscular del brazo para valorar el estado proteico y el IMC como medida del componente de grasa corporal total, pero casi ninguno de ellos ha validado el uso de estos tres parámetros respecto al resto de pliegues cutáneos y fórmulas deducidas^{351 352 353 354}. Tanto las guías internacionales como las nacionales recomiendan el uso de la antropometría como una herramienta más para valorar el estado nutricional del paciente renal, pero no abogan por el uso de ningún pliegue en concreto, sino más bien por la combinación de varios. En las normas y consejos publicadas por Alastrué en 1988²⁸¹ para la

valoración de los parámetros antropométricos en la población española aconsejan el uso del área muscular del brazo, el área grasa del brazo y el índice adiposo-muscular antes que los pliegues cutáneos por sí solos, puesto que aportan datos más evidentes ante cambios mínimos del componente graso que por los pliegues no serían apreciables. En dicho estudio, también señalan la superioridad del pliegue suprailíaco para estimar la grasa corporal en nuestra población, seguido por el pliegue tricípital. Por este mismo motivo, Manzano en 2003³⁵⁵ publicó un estudio realizado en 53 pacientes en hemodiálisis con el fin de describir el método más fácil, fiable y reproducible para su uso rutinario en la valoración del estado nutricional mediante antropometría. Todos los pliegues individualmente se correlacionaron significativamente con el porcentaje de grasa corporal, pero fueron el pliegue tricípital ($R=0,891$) y el subescapular ($R=0,893$) los que tuvieron la mayor correlación, caso contrario a lo descrito por Alastrué. Tanto el perímetro braquial como el área muscular del brazo se correlacionaron significativamente con la circunferencia muscular del brazo ($R=0,790$ y $0,997$ respectivamente). El IMC se correlacionó con todos los parámetros estudiados. Concluyeron que los parámetros antropométricos más idóneos para valorar el estado nutricional calórico y proteico de los pacientes en diálisis, eran el pliegue subescapular y la circunferencia muscular del brazo junto con el IMC, el cual proporcionaba una información global del estado nutricional.

En nuestro estudio cuando comprobamos la correlación existente entre todos los parámetros estudiados hallamos que el IMC se relacionaba de manera positiva con todos, siendo las correlaciones más importantes con el área grasa del brazo, el pliegue suprailíaco y el pliegue tricípital. El índice adiposo-muscular se correlacionó también de manera positiva con todos los parámetros que valoran el depósito graso tanto visceral como periférico y de manera negativa con los parámetros que valoran el componente proteico corporal. Al igual que el estudio anterior encontramos correlación positiva entre el área muscular del brazo y la circunferencia muscular del brazo, pero ninguna de las dos se correlacionó con el pliegue bicipital, tricípital ni el área grasa del brazo. En nuestro caso, y de acuerdo con lo descrito por Alastrué, el pliegue suprailíaco obtuvo mejor correlación con el IMC que el pliegue tricípital, a pesar que la correlación entre ambos también fue buena.

Así pues, con nuestros resultados, creemos que los parámetros de mayor interés son: el IMC y el índice adiposo-muscular (como indicador del componente graso corporal total) junto con los pliegues suprailíaco y tricípital (como indicadores de depósito graso visceral y periférico) y el área muscular del brazo (indicador del componente magro corporal. A diferencia de la circunferencia muscular del brazo no incluye la fracción ósea, por lo que es una medida más exacta de la masa muscular).

6.2.2 VALORACIÓN NUTRICIONAL POR PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

La albúmina en suero es el principal marcador nutricional utilizado para identificar la desnutrición en pacientes con ERC. Se ha demostrado como niveles bajos de albúmina en suero son altamente predictivos de pobres resultados clínicos en todas las etapas de la ERC, por lo que se considera un marcador fiable del estado clínico general^{356 357}. En los últimos años, varios estudios en pacientes en HD han mostrado una asociación entre los signos de malnutrición, particularmente la disminución de la albúmina sérica por debajo de 3,5 g/dl y el aumento de la morbilidad y la mortalidad^{358 359 360}. Es por esto que la Sociedad Internacional de Nutrición Renal y Metabolismo (ISRNM)²²¹ considera como uno de los criterios diagnósticos del síndrome de desgaste proteico-energético cifras de albúmina menores a 3,8 g/dl.

A pesar de ello, presenta el inconveniente de que su concentración sérica puede verse afectada por otros problemas coexistentes aparte de la desnutrición, como son la inflamación, la infección, los cambios en el volumen extracelular y la acidosis plasmática³⁶¹.

En nuestro estudio observamos como la media de albúmina tanto en la población total como por estadios superaba el valor de 4 g/dl, encontrando la media más baja en el estadio 5 (4,03 ± 0,34 g/dl). Sin embargo, llama la atención como su valor disminuía a medida que progresábamos en el grado de insuficiencia renal, siendo significativa la diferencia entre el estadio 3A y los estadios 4 y 5. Cuando se calculó el percentil 25 de la muestra total para valorar cuantos pacientes presentaban cifras menores a dicho valor (3,9 g/dl), observamos como el porcentaje de pacientes también ascendía progresivamente desde estadios iniciales, pasando de un 16,21 % en el estadio 3A a un 41,66 % en el estadio 5, a pesar de que no hubo diferencia significativa entre ellos.

Existen múltiples estudios en la literatura sobre el estado nutricional de los pacientes en diálisis y el comportamiento de los parámetros bioquímicos nutricionales a los largo del tiempo, sobre todo la albúmina. Todos ellos muestran como las cifras de albúmina van disminuyendo con el paso del tiempo^{362 363 364 365}. En un estudio realizado con 90 pacientes en hemodiálisis el número de pacientes con niveles de albúmina por debajo del límite inferior fueron aumentando con el paso de los años: 16,1% a los dos años, 35,7 % a los 3 años y 48,2% a los 4 años³⁶⁶. Tras 10 años de seguimiento los autores observaron que los pacientes con IMC < 23kg/m² y niveles de albumina < 3,5 g/dl presentaban una supervivencia mucho menor que los pacientes bien nutridos³⁶⁷

Al contrario, encontramos pocos estudios en la literatura científica que analicen el estado nutricional de los pacientes en estadios previos a la diálisis, pero datos del estudio MDRD ya evidenciaban una disminución progresiva de los parámetros antropométricos y bioquímicos nutricionales a medida que disminuía el filtrado glomerular³⁶⁸. Recientemente, un estudio

realizado en Estados Unidos para ver las características de 4258 pacientes del este de Virginia (Apalaches) con ERC obtenía resultados concordantes tanto con el estudio MDRD como con el nuestro, los niveles de albúmina disminuían con el empeoramiento la función renal (aumento de estadio), pasando de $3,71 \pm 0,61$ g/dl en los pacientes con ERC estadio 2 a $3,21 \pm 0,36$ g/dl en aquellos con función renal severamente reducida (ERC estadio 5). Es más, existía un elevado porcentaje de pacientes con cifras de albúmina menores de 3,5 g/dl, un 39 % de los pacientes en general y del 33 al 62 % de los pacientes en estadios 3-5 respectivamente. También observaron como a menor nivel de albúmina, menor supervivencia y mayor progresión de la enfermedad renal³⁶⁹. María Chan observaba igualmente en un estudio retrospectivo australiano llevado a cabo entre 2002 y 2006 con 210 pacientes con ERC estadios 4 y 5, como el estado nutricional (valorado por el IMC, circunferencia muscular del brazo, área muscular del brazo y albúmina plasmática) empeoraba con la disminución de la función renal, en particular, una vez que los niveles de filtrado glomerular caían por debajo de $20 \text{ ml / min / } 1,73\text{m}^2$ (albúmina $3,57 \pm 4,4$ g/dl a $3,04 \pm 6,6\text{g/dl}$)³⁷⁰.

El segundo parámetro bioquímico que utilizamos para valorar el estado nutricional fue la transferrina sérica. Diversos estudios han comprobado como su concentración sérica también es un buen indicador y relativamente rápido de las concentraciones de proteínas viscerales, puesto que su vida media oscila entre ocho y diez días (a diferencia de la albúmina cuya vida media son 20 días). Neyra demostró que junto con la prealbúmina puede predecir de forma más rápida los cambios significativos en la albúmina sérica y de este modo observar los cambios nutricionales a corto plazo y tomar medidas precozmente en los pacientes con desnutrición en diálisis³⁷¹. Es más, en el estudio diseñado por Kalantar para examinar la transferrina como marcador nutricional en comparación con los indicadores bioquímicos clásicos (proteínas totales, albúmina, colesterol y ferritina) y el sistema de puntaje de la Evaluación Global Subjetiva (SGA), la transferrina sérica era el valor que más fuertemente se correlacionaba con el estado nutricional³⁷². Pero la determinación de esta proteína en la valoración nutricional también debe realizarse con mucha precaución, ya que tratamientos concomitantes con eritropoyetina y hierro, estados catabólicos agudos, la inflamación e infecciones, pueden alterar sus niveles³⁶¹.

Resultados similares a la albúmina se obtuvieron con la transferrina. Objetivamos la media más baja en el estadio 5 ($221,08 \pm 39,48$ mg/dl), con una tendencia a menor valor cuanto más avanzado era el estadio y diferencia significativa entre estadios iniciales y finales (estadio 5 y los estadios 3A y 3B). En este caso, el mayor porcentaje de pacientes con cifras de transferrina menores al percentil 25 de nuestra muestra (211,5 mg/dl) se halló en el estadio 3B y no en el estadio 5 como ocurría con la albúmina.

El tercer parámetro nutricional bioquímico que medimos fue la prealbúmina o transtiretina. Proteína sérica de síntesis hepática, al igual que la albúmina y la transferrina, propuesta como marcador nutricional más sensible que las anteriores a los cambios agudos del estado nutricional de los pacientes por su corta vida media (dos-tres días). Estudios realizados con pacientes en diálisis han puesto de manifiesto que guarda estrecha relación con la albúmina (correlación positiva $R=0,805$)³⁷³. Pero no sólo eso, sino que niveles por debajo de 25 mg/dl son predictores de mortalidad al igual que la albúmina y de manera independiente a ésta²⁸⁸. Una de sus desventajas en el paciente renal es que su concentración sérica está estrechamente relacionada con el grado de función renal (su metabolismo y excreción es primariamente renal) y los valores de normalidad en los pacientes urémicos no están claramente definidos, siendo más útil para los pacientes de diálisis sin función renal residual³⁶¹^{374 375}. Por este motivo, la prealbúmina está incluida dentro de los criterios diagnósticos de DPE pero sólo para los pacientes en diálisis²²¹. Sus niveles séricos se ven alterados a la baja durante procesos infecciosos, inflamatorios, carenciales de zinc, toma de estrógenos y al alza bajo toma de glucocorticoides, esteroides anabolizantes, hormonas andrógenas y en coma etílico agudo. El comportamiento de la prealbúmina en nuestro estudio fue contrario al observado con las otras dos proteínas. Vimos un ascenso progresivo de sus niveles desde el estadio 3A hasta el estadio 5, obteniendo la media más alta en este grupo ($32,26 \pm 12,71$ mg/dl). No hubo diferencia significativa entre los diferentes grupos.

Calculamos nuevamente el valor del percentil 25 de nuestra muestra. El porcentaje total de pacientes con cifras menores a 26 mg/dl era similar al objetivado con los otros dos parámetros, pero llamaba la atención que los grupos con mayor porcentaje de pacientes por debajo de esta cifra se obtuvieron en los estadios iniciales. La posible explicación a dicho hallazgo probablemente se deba al aumento de los niveles séricos de prealbúmina con filtrados glomerulares bajos por la disminución en su tasa de eliminación. Por lo que en la enfermedad renal avanzada niveles bajos de prealbúmina sí que nos indicarían la presencia de alteración nutricional pero niveles normales no podrían excluirla.

Valoramos la correlación existente entre los tres parámetros bioquímicos utilizados. Comprobamos que existía una correlación positiva significativa entre la albúmina y la prealbúmina ($p=0,007$. $R=0,218$) y la albúmina con la transferrina ($p=0,000$. $R=0,303$), pero no de la prealbúmina con la transferrina.

6.2.3 VALORACIÓN NUTRICIONAL POR BIOIMPEDANCIA

El análisis de la composición corporal mediante el método no invasivo de la BIA fue introducido por Hoffer et al³⁷⁶ en 1969, y desde entonces la utilización de la BIA ha cobrado enorme auge en diferentes campos. Los parámetros que se obtienen con este procedimiento son muy útiles para monitorizar la masa magra, la masa grasa y el estado de hidratación, ya que no sólo diferencia agua intracelular y extracelular, sino que es un método muy sensible a cambios mínimos que se puedan producir entre ambos compartimentos, tanto en pacientes en tratamiento renal sustitutivo como en etapas previas. Dumler y cols³⁷⁷ demostraron como en pacientes con ERC estable tras nueve meses de seguimiento no tenían pérdida de masa celular corporal total, pero un alto porcentaje de los pacientes (62%) desarrollaron retención de líquido a costa del aumento del volumen extracelular, hecho que clínicamente no había sido detectado.

Uno de los componentes más importantes obtenidos mediante la BIA es el ángulo de fase (AF), que es la resultante vectorial de la resistencia y la reactancia. La primera refleja fundamentalmente el estado de hidratación del paciente, de modo que cuanto mayor es el contenido de agua menor es la resistencia, y en un mismo individuo, cuanto mayor sea la pérdida hídrica, mayor es el incremento de la resistencia. En este sentido, la longitud del vector, que viene dada principalmente por la resistencia, ha sido empleada como un procedimiento para valorar las necesidades de ultrafiltración en HD^{378 379}. En cambio, la reactancia representa la capacidad de los tejidos para acumular energía, ya que las células tienen un comportamiento eléctrico similar al de un condensador, de modo que cuanto mayor sea la cantidad de células mayor será la reactancia. Valores de AF bajos indican baja reactancia, muerte celular y pérdida de la permeabilidad selectiva de la membrana celular³⁸⁰. Los analizadores de BIA multifrecuencia permiten determinar los tres componentes, resistencia, reactancia y AF, en una amplia variedad de frecuencias que oscilan, en función del fabricante, entre 1 y 1.000 kHz. Habitualmente, los sistemas monofrecuencia están ajustados para hacer una única determinación a 50 kHz, por considerar que el AF es máximo en esta frecuencia³⁸¹. Por esta razón, en este estudio, escogimos sólo esta frecuencia, sin valorar las demás.

El AF ha demostrado ser un buen marcador del estado nutricional tanto en niños como en adultos con ERC y se considera igual de válido que otros parámetros obtenidos por BIA (MCC, % grasa, LTI...) para la detección de desnutrición y el seguimiento de intervenciones dietéticas^{382 383 384 385}. En la actualidad existe una gran cantidad de ensayos clínicos que proponen el AF como un marcador pronóstico útil en condiciones clínicas como cirrosis hepática³⁸⁶, varios tipos de cáncer^{308 387 388}, esclerosis sistémica³⁸⁹, insuficiencia cardiaca crónica³⁹⁰, pacientes VIH-

positivos³⁰⁷ y quirúrgicos³⁹¹. Ocurre lo mismo con los pacientes en diálisis, siendo utilizado no sólo como marcador nutricional y de seguimiento evolutivo de los pacientes sino también como predictor de morbi-mortalidad^{392 393 394}. Recientemente se han publicado varios trabajos en los que ha demostrado ser un útil predictor del deterioro de la función muscular, del síndrome de desgaste proteico-energético junto con la albúmina y la circunferencia muscular del brazo y de la salud relacionada con la calidad de vida^{395 396}. Por todo esto, el AF se considera una herramienta importante para evaluar el resultado clínico y la progresión de enfermedad, siendo considerado superior a otros indicadores nutricionales, bioquímicos o antropométricos.

Por desgracia, en la actualidad no existe un valor de AF de referencia para la práctica clínica diaria^{301 302}. En la revisión realizada por Llames y cols³³⁰ vieron como la mayoría de los autores generaban puntos de corte del AF dentro de la población a estudio utilizando principalmente el promedio o el cuartil más bajo, o creando puntos de corte en comparación con un grupo control sano. Según lo revisado, estos puntos de corte no eran transferibles a otras poblaciones y no podrían por lo tanto ser aplicables en el uso clínico de forma sistemática. Pero sí que se pudo llegar a la conclusión de que en general, el AF es mayor en hombres que en mujeres (excepto para los mayores de 70 años), tiende a aumentar a medida que se eleva el IMC hasta el valor de 35 kg/m² para después volver a disminuir y existe una correlación negativa con la edad. Por este motivo, para conocer el porcentaje de pacientes desnutridos existentes en nuestro estudio, calculamos el percentil 25 del AF del grupo control y lo utilizamos como punto de corte y valor de referencia.

Existe una amplia experiencia con el uso de BIA en pacientes sometidos tanto a hemodiálisis como a diálisis peritoneal. Tanto es así, que la totalidad de estudios realizados para la validación de la BIA como herramienta de estudio de la composición corporal con las técnicas consideradas gold estándar han sido realizados con pacientes en diálisis (sobre todo hemodiálisis)^{310 397 301 398 399}. Sin embargo, la experiencia que se tiene de la monitorización y utilidad de estos parámetros en pacientes con estadios avanzados de ERC no sometidos a diálisis es todavía escasa. O'Sullivan y cols⁴⁰⁰ compararon 15 pacientes con ERC estadios 3, 4 y 5 prediálisis con 15 sujetos normales emparejados por sexo y edad con el objetivo de determinar las diferencias existentes a nivel de composición corporal y metabolismo energético. Tanto la masa corporal magra (41,1 ± 2,0 kg frente a 44,5 ± 2,2 kg; p = 0,003) como el contenido mineral óseo (2,35 ± 0,11 kg frente a 2,72 ± 0,12 kg; p=0,007) fueron significativamente menores en el grupo con insuficiencia renal crónica respecto a los controles; sin embargo, la masa corporal grasa y el agua corporal total fue similar en los dos grupos. El gasto energético basal también fue significativamente menor en la insuficiencia renal crónica

(1.085 ± 50 kcal / 24 horas frente a 1.280 ± 54 kcal / 24 horas; $p = 0,02$), incluso después de ajustar por las diferencias en la masa corporal magra. Llegaron a la conclusión que los pacientes con un relativamente modesto grado de insuficiencia renal crónica se caracterizaban por una reducción en la masa corporal magra, el contenido mineral óseo y el gasto energético basal. En el estudio realizado por Bellizzi y cols⁴⁰¹ sobre 84 pacientes con ERC estadios 3, 4 y 5 para identificar los primeros cambios que ocurren en la composición corporal mediante BIA, al comparar los resultados con un grupo control compuesto por 602 sujetos sanos sí que observaron que existía diferencia significativa en cuanto al agua corporal total, AF, porcentaje de grasa corporal total, masa magra normalizada a la altura y masa celular corporal, tanto en hombres como en mujeres. El grupo con insuficiencia renal presentaba aumento del agua corporal total y masa magra (a diferencia de lo observado en nuestros pacientes) y disminución del porcentaje de grasa corporal ($20,3 \pm 7,1$ vs $23,2 \pm 5,1$) y masa celular corporal ($26,0 \pm 4,3$ vs $27,9 \pm 3,4$). El resultado más destacable lo obtuvieron con el AF, ya que no sólo se encontraba disminuido a nivel global respecto al grupo control ($4,84 \pm 0,97$ vs $6,22 \pm 0,93$; $p < 0,01$), sino que al evaluarlo por estadios, también lo estaba ya desde el estadio 3 ($p < 0,01$; ERC 3 $4,92 \pm 1,01$; ERC 4 $4,71 \pm 1,02$; ERC 5 $4,50 \pm 0,91$).

En nuestro estudio, la valoración de la composición corporal mediante la BIA evidenció diferencias entre el grupo con insuficiencia renal respecto al grupo control. Nuestra población mostraba mayor porcentaje de grasa corporal total y normalizada a la altura, junto con menor masa magra normalizada a la altura, AF, masa celular corporal y grado de nutrición; aunque sólo se obtuvo diferencia significativa al comparar las medias de ambos grupos para la masa grasa normalizada a la altura. Dicho resultado difiere de lo observado por O'Sullivan, donde sus pacientes presentaron reducción de la masa corporal magra sin cambio en la masa grasa corporal, posiblemente debido al tamaño reducido de su población. A diferencia de los resultados obtenidos con el IMC (sólo dos pacientes presentaban un IMC menor de 18), la BIA detectó mayor número de pacientes con un porcentaje de grasa por debajo del rango de normalidad establecido para su edad y sexo. Pese a esto, el número de pacientes que se hallaba por encima del límite de la normalidad continuó siendo muy elevado (122 pacientes). Esto ratifica que los pacientes de nuestra muestra son pacientes con elevado porcentaje de grasa corporal.

Cuando se analizaron los resultados por estadios vimos como todos los parámetros se encontraban disminuidos en el estadio 5 respecto al estadio 3A, excepto el grado nutrición que presentó el mismo valor. Sin embargo, el único parámetro con el que hallamos diferencia significativa fue el AF. Llamaba la atención como con el porcentaje de grasa corporal y de masa grasa normalizada a la altura ocurría lo mismo que habíamos observado con el IMC: iba

aumentando a medida que cambiábamos de estadio hasta alcanzar el valor más elevado en el estadio 4, para después volver a disminuir en el estadio 5, presentando los valores más bajos de toda la muestra. Parece ser pues, que en la ERC existe un aumento progresivo de grasa corporal total desde un principio que se mantiene hasta que el paciente presenta deterioro severo de función renal, momento en el que las alteraciones secundarias al medio urémico juegan un papel fundamental y existe mayor susceptibilidad a la desnutrición.

Con lo que respecta al AF, el 48,3% de los pacientes presentaban un AF menor a 5,21 grados, es decir, prácticamente la mitad de nuestra población presentaba algún grado de alteración nutricional. Al analizar los resultados por estadios, observamos de nuevo como el porcentaje ascendía a medida que aumentaba el grado de insuficiencia renal, obteniendo una vez más el mayor porcentaje de pacientes en el estadio 5. Pero esta vez, a diferencia de lo que ocurría con la albúmina y la transferrina, sí que se obtuvo diferencia significativa entre el estadio 3A y los estadios 4 ($p = 0,0192$) y 5 ($p = 0,0098$). Estos datos siguen la misma línea de lo descrito por Bellizzi en su estudio: valor de AF disminuido a nivel global respecto al grupo control y disminución progresiva desde el estadio 3 al estadio 5. Pero los valores obtenidos de AF por Bellizzi en el grupo renal eran mucho más bajos que los nuestros, mientras que el valor de su grupo control fue más elevado. Este dato junto con la disminución del porcentaje de grasa corporal y masa celular corporal objetivado por ellos, nos hace pensar que sus pacientes presentaban mayor grado de malnutrición que los nuestros, sobre todo malnutrición calórica, y por ese motivo el componente magro no se encontrara alterado todavía y sí el componente graso. Resultados similares encontramos en el estudio de Cupisti et al⁴⁰², menor AF en el grupo con ERC en prediálisis respecto al grupo control y sin diferencia significativa en cuanto al componente magro (medido en este caso por la circunferencia muscular del brazo). En dicho estudio la masa grasa fue valorada únicamente por el IMC; sin que hubiese diferencia significativa entre los dos grupos.

Como era de esperar, todos los parámetros obtenidos por BIA se correlacionaron entre sí. Comprobamos que existía correlación positiva entre todos los parámetros que representan el compartimento magro corporal (masa magra normalizada a la altura, masa celular corporal, AF y grado de nutrición) y negativa con los parámetros que representan el compartimento graso (masa grasa normalizada a la altura y porcentaje de grasa corporal).

6.2.4. CORRELACIÓN DEL ÁNGULO DE FASE CON PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y BIOQUÍMICOS

Uno de los objetivos de nuestro estudio era valorar el AF como marcador nutricional. Hoy en día no existe un método asequible en la práctica clínica que mida de forma fácil, fiable y económica el estado de nutrición, sino que se recurre al uso de distintas técnicas, las cuales pueden ser desde muy sofisticadas desde el punto de vista tecnológico como el análisis con isótopos (k-40), la absorciometría dual por rayos X y la tomografía axial computerizada, hasta métodos técnicos más sencillos como parámetros bioquímicos, densitometrías, impedancia bioeléctrica y métodos antropométricos. La antropometría presenta como principal ventaja a su favor la facilidad, sencillez y economía de la técnica, así como una correlación muy alta con la grasa total calculada mediante los métodos citados anteriormente. En cambio, la medición de los pliegues cutáneos presenta el inconveniente de su precisión, la cual se ve muy influida por la falta de reproducibilidad si no se realiza con un calibrador de precisión, y por una sola persona o grupo reducido de personal previamente entrenado^{403 404}. Es más, el IMC se puede ver afectado por variaciones en el contenido de agua corporal (muy frecuente en el paciente renal), en la masa ósea y en el tejido muscular, de tal manera que puede clasificar de manera errónea el contenido total de tejido adiposo⁴⁰⁵. La utilización de marcadores bioquímicos como parámetros de nutrición tampoco se halla exenta de inconvenientes. Tanto la albúmina como la transferrina y la prealbúmina son reactantes de fase aguda negativos que decrecen en los procesos inflamatorios sin que haya un déficit nutricional, por lo que en la enfermedad renal crónica en la que existe un estado inflamatorio basal o es frecuente la presencia de comorbilidades, en ocasiones es difícil saber con exactitud la causa de su descenso^{236 406}. A esto se le añade, como ya se ha comentado, que cada una de ellas puede verse alterada en circunstancias especiales. Por todo ello, algunos autores proponen utilizar una escala generalizada que incluya al menos dos parámetros de malnutrición^{407 408}. La BIA ha demostrado ser un método rápido, no invasiva, indoloro, relativamente barato y reproducible (coeficiente de variación menor al cuatro por ciento) de evaluar la composición corporal³⁰³. El AF ha demostrado ser un buen marcador nutricional, por lo que es de esperar que en un futuro pudiera ser incluido como uno de los parámetros de una escala generalizada en la evaluación de la composición corporal y la nutrición.

Así pues, tomando el AF como marcador nutricional de referencia, quisimos comprobar qué parámetros bioquímicos y antropométricos mejor se correlacionaban con éste y pudieran ser utilizados posteriormente en la práctica clínica diaria en caso de que no se dispusiera de BIA.

En lo que respecta a la valoración antropométrica de la masa magra, encontramos una correlación positiva del AF con la circunferencia muscular del brazo y el área muscular del brazo, siendo la correlación con la circunferencia muscular del brazo la más importante ($R=0,370$; $p=0,000$). Esto concuerda con el concepto ya publicado en la literatura de que el AF puede ser considerado un índice de muscularidad. El AF se ha correlacionado con la masa muscular, las proteínas totales y la fuerza de prensión manual, por lo que se ha propuesto como un índice de muscularidad, ofreciendo un aspecto cualitativo y dinámico del estado funcional⁴⁰⁹. Dittmar y cols⁴¹⁰ encontraron mayores valores medios del AF en pacientes ancianos no institucionalizados con mayor actividad física. Del mismo modo, Norman y cols⁴¹¹ describían en pacientes institucionalizados una relación significativa entre el AF y parámetros de función muscular como la fuerza de prensión manual, la fuerza de extensión de la rodilla así como el índice de Barthel de actividades básicas de la vida diaria. En pacientes en rehabilitación, el AF se ha visto indicativo también del estado funcional, mostrando los pacientes con mayor fuerza muscular del cuádriceps y mayores puntuaciones en los test de funcionalidad, mayores niveles del AF⁴¹². En pacientes en hemodiálisis, el nivel de actividad física espontánea medida por el número de pasos diarios también se ha correlacionado positivamente con el AF⁴¹³.

En cuanto a los marcadores de adiposidad también encontramos correlación significativa con algunos de ellos, siendo esta negativa. El AF se correlacionó con el pliegue tricéptico, el área grasa del brazo y el índice adiposo-muscular. Llamativamente, no se encontró correlación con el IMC. En la literatura existen estudios con resultados contradictorios. Tanto en el estudio de Dorna y cols⁴¹⁴ como en el de Peres y cols⁴¹⁵ realizados en pacientes con hepatopatía crónica, ninguno halló correlación con el pliegue tricéptico, pero sí con la circunferencia muscular del brazo, el área muscular del brazo y la albúmina. Araujo y cols⁴¹⁶ en cambio, sí encontró una correlación positiva del AF con el pliegue tricéptico ($R=0,47$; $p<0,001$), y también con la circunferencia muscular del brazo ($R=0,41$; $p<0,001$) y la albúmina ($R=0,49$; $p<0,0001$) en pacientes hospitalizados con VIH. De Lima y cols⁴¹⁷ analizaron también dicha relación en el paciente crítico, evidenciando que el AF mostraba buena correlación con el pliegue tricéptico, la circunferencia muscular del brazo, el área muscular del brazo, la albúmina y el índice pronóstico de mortalidad APACHE II (a mayor puntuación, menor AF).

Respecto al IMC sucede lo mismo. Barbosa y cols³⁸⁵ encontraron una correlación positiva del AF con el IMC ($r=0,49$) en población americana, con un IMC medio de $25,9 \text{ kg/m}^2$. Los grupos por edad y sexo tendían a aumentar el AF a medida que aumentaba el IMC hasta el valor de 35 kg/m^2 y disminuía en los grupos de mayores IMC. El AF presentaba correlación negativa con la edad y hubo correlación positiva entre el IMC y el AF en los sujetos

con bajo peso y de peso normal. Esta relación ya había sido descrita previamente por Dittmar⁴¹⁰ y posteriormente por Bosy y cols⁴¹⁸. Estos últimos encontraron en población alemana una correlación positiva del AF con el IMC en niños y adolescentes ($R= 0,31$; $p<0.001$), pero en adultos era sólo una correlación débil ($R= 0,03$; $p<0.001$). El hallazgo de un mayor AF en sujetos con mayor IMC no es sorprendente, si tenemos en cuenta que el AF se relaciona directamente con la celularidad (cantidad e integridad funcional), y los sujetos con mayor IMC tienen más células (musculares o adipocitos). Sin embargo, Bosy y cols⁴¹⁸ hallaron que esta correlación positiva se perdía en los grupos con mayor IMC y en el rango de $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$ observaron una relación inversa entre el AF y el IMC ($R= -0,03$ en hombres y $R= -0,11$ en mujeres). Esto podría deberse a un aumento de la hidratación de los tejidos debido a una relación fisiológica mayor de agua extracelular que intracelular del tejido adiposo o debido a una sobrecarga de líquidos en la obesidad mórbida. Por el contrario, encontramos en la literatura estudios en los que dicha correlación entre el AF y el IMC no se ha producido. En el estudio llevado a cabo por Apostolou y cols⁴¹⁹ con 30 niños con ERC estadios 3,4 y 5 en el que evaluó su estado nutricional, el AF mostró correlación positiva con la albúmina, la circunferencia muscular del brazo, el *score* pediátrico y la ingesta proteica y energética, pero no con el pliegue tricipital ni con el IMC. Caravaca y cols⁴²⁰ valoró el estado de hidratación de 175 pacientes con ERC avanzada (filtrado glomerular menor de 40 ml/min/m^2) por BIA y lo correlacionó con las principales características clínicas y parámetros bioquímicos de los pacientes. El 85% de los pacientes tenían un estado de hidratación dentro de unos límites de $\pm 5\%$ agua corporal total. El estado de hidratación se correlacionó con las características clínicas (edema e hipertensión arterial severa) y con algunos parámetros bioquímicos, entre los que destacaba la asociación negativa con la albúmina plasmática, el IMC y el cociente Na/K en orina. Pero cuando estudió la correlación del AF se encontró relación con la edad, la distribución del agua corporal, el índice de comorbilidad, la albúmina sérica y la hemoglobina, pero no con el IMC a pesar de que mostraba tendencia ($p = 0,054$). Será necesaria mayor investigación al respecto, sobre todo en población renal, para sacar conclusiones más precisas. La correlación negativa del AF con la masa grasa, objetivando mayor contenido de masa grasa en sujetos con menor AF, podría explicarse por la existencia de un edema relativo en la obesidad. Teóricamente, el aumento del agua extracelular podría aumentar los cambios en el desplazamiento de la corriente eléctrica, lo que supondría una disminución de la resistencia y la reactancia para una frecuencia dada. El aumento de la grasa subcutánea y abdominal, así como de la grasa intersticial en el músculo, podrían reducir la pared celular y la permeabilidad tisular, produciendo un aumento de la resistencia y la reactancia. Los cambios en la resistencia y la reactancia, y el consecuente AF, son el resultado de la combinación de estos factores. La

asociación inversa que encontramos entre AF y la masa grasa reflejaría por tanto los cambios en la distribución del agua corporal asociados con el aumento de adiposidad⁴²¹.

Cuando valoramos la correlación existente entre el AF y los tres parámetros bioquímicos medidos hallamos una correlación positiva con todos ellos, siendo la más importante con la albúmina ($R = 0,46$ y $p = 0,000$). Múltiples estudios, tanto en pacientes con ERC como con otro tipo de patología, han demostrado siempre una correlación positiva entre la albúmina y el AF, algunos ya comentados anteriormente. Pero la correlación entre el AF y la transferrina y prealbúmina está mucho menos estudiada. Chertow⁴²² en el año 2000 intentó demostrar que la prealbúmina era igual de buen marcador que la albúmina en los pacientes en hemodiálisis. Diseñó un estudio con más de 1600 pacientes en hemodiálisis para determinar la correlación entre la prealbúmina y otros indicadores de estado nutricional (la albúmina sérica) y los indicadores de composición corporal derivados de la BIA. La prealbúmina se correlacionó directamente con todos los indicadores nutricionales, incluyendo la albúmina ($R = 0,47$; $p < 0,001$) y el AF ($R = 0,27$; $P < 0,001$). También observaron como la prealbúmina estaba inversamente relacionada con la mortalidad, con una reducción del riesgo relativo del 6% por cada aumento de un mg/dl en suero, incluso después de ajustar por la casuística, la albúmina sérica y otros indicadores nutricionales. Con todo, concluyeron que en pacientes en hemodiálisis, la prealbúmina sérica proporcionaba valor pronóstico independiente de la albúmina sérica y otros predictores establecidos de mortalidad en esta población. En el estudio citado anteriormente de Apostolou⁴¹⁹ no se obtuvo correlación entre el AF y la transferrina, pero sí con la albúmina ($R: 0,562$; $p < 0,05$). Pumpin y cols⁴²³ diseñaron un estudio prospectivo observacional de cohortes con 50 pacientes incidentes en hemodiálisis para evaluar posibles cambios en el estado nutricional. Utilizaron como marcadores nutricionales parámetros bioquímicos y la BIA. El inicio de la diálisis crónica se asoció con una mejoría en casi todos los parámetros nutricionales a los 12 meses (incluyendo albúmina, prealbúmina y AF) y el grado de esta mejora dependía del estado nutricional de los pacientes en el momento de inicio de la terapia. Analizaron la correlación existente entre todos los parámetros analizados y comprobaron como la albúmina ($R=0.35$; $p =0.009$) y la prealbúmina ($R=0.35$; $P=0.01$) se correlacionaban con el AF, pero no la transferrina. En el estudio realizado por Gupta y cols³⁸⁸ en pacientes con cáncer de páncreas avanzado para valorar el AF como factor pronóstico, encontró de nuevo correlación positiva entre el AF y la albúmina ($R=0,320$; $p= 0,04$) y la prealbúmina ($R= 0,320$; $p= 0,04$), pero tampoco con la transferrina.

Por lo tanto, a pesar de que en nuestro estudio sí que se ha visto correlación significativa entre la transferrina y el AF (aunque ha sido la más débil de las tres), con los datos que disponemos del resto de estudios, no parece ser el parámetro más idóneo.

El AF fue el parámetro que mayor porcentaje de pacientes con alteración nutricional detectó respecto al resto de parámetros nutricionales (considerado el grupo de forma global y por estadios)

Podemos concluir con todo lo anteriormente expuesto que cuando no se disponga de BIA en la práctica clínica diaria, para realizar un correcto estudio nutricional del paciente parece recomendable utilizar: el pliegue tricipital, el área grasa del brazo y el índice adiposo-muscular para la valoración de la adiposidad; la circunferencia muscular del brazo y el área muscular del brazo como reflejo del compartimento magro; y la albúmina y prealbúmina como marcadores nutricionales bioquímicos.

6.3 ANÁLISIS DEL ESTRÉS OXIDATIVO

Durante las dos últimas décadas, el estrés oxidativo ha emergido y se ha consolidado como un mecanismo subyacente en la fisiopatología de numerosas enfermedades de carácter degenerativo⁴²⁴. Con relación al daño renal, existen evidencias experimentales que implican a las especies reactivas del oxígeno (ERO) como mediadores primarios en la patogénesis del daño producido por procesos isquémicos, tóxicos y reacciones antígeno anticuerpo a nivel glomerular y tubular^{425 426}. Es más, se sabe que el estrés oxidativo junto con la inflamación subclínica presente en la ERC, induce disfunción endotelial y generación y progresión de la placa arterioesclerótica al reducir la disponibilidad de óxido nítrico^{427 428}. Por ello, el estrés oxidativo ha sido objeto de múltiples estudios, en virtud de las pruebas que lo posicionan en el centro de la fisiopatología de la placa de ateroma. La existencia de esta relación entre estrés oxidativo y patología cardiovascular en pacientes en hemodiálisis ya ha sido demostrada en diversos estudios^{429 430 431 432}. Sin embargo, en la población en prediálisis, la mayor parte de los trabajos de los que disponemos se centran en escasos biomarcadores oxidativos, y muchas veces en poblaciones de características heterogéneas, lo que dificulta una visión global de esta alteración. Nuestra intención fue valorar la oxidación de las distintas líneas moleculares (proteínas, lípidos y material genético) en diferentes etapas de la enfermedad renal y ver si con el avance de la enfermedad se producía un aumento en los distintos parámetros oxidativos.

La peroxidación lipídica se estudió mediante la molécula de malondialdehído (MDA). El MDA ha sido desde el inicio uno de los parámetros más analizados como producto final de la peroxidación lipídica⁴³³ y varios autores han encontrado niveles elevados en pacientes con ERC. Atamer y cols⁴³⁴ estudiaron el efecto del estrés oxidativo en la actividad de enzimas antioxidantes, homocisteína y lipoproteínas en 60 pacientes con ERC prediálisis. Vieron como

los niveles de MDA, lipoproteína (a) y homocisteína fueron significativamente más altos en los pacientes renales respecto a los controles, mientras que la actividad de la enzima paraoxonasa (integrante de la lipoproteína de alta densidad, a la cual se le atribuye un importante papel protector contra la aterosclerosis por prevenir la oxidación de lipoproteínas e hidrolizar la homocisteína tiolactona, conformación más reactiva de la homocisteína) fue menor ($p < 0,001$). No encontraron diferencia significativa entre los dos grupos para la actividad de las enzimas superóxido dismutasa ni catalasa. Puchades y cols⁴³⁵ analizaron el estrés oxidativo en 32 pacientes con MDRD medio de $22,1 \pm 1,08$ ml/min y lo compararon con un grupo control de 67 pacientes; encontraron amplia diferencia significativa en los niveles de MDA entre el grupo control y la población renal ($0,7 \pm 0,31$ vs $0,11 \pm 0,11$; $p=0,000$), así como una correlación significativa con el HDLC, pero no con el resto de parámetros oxidativos analizados. En nuestro estudio también encontramos niveles significativamente elevados de MDA respecto al grupo control ($0,79 \pm 0,2$ vs $0,11 \pm 0,05$; $p < 0,000$), pero no sólo eso, sino que observamos como los niveles de MDA se elevaban a medida que cambiábamos de estadio, obteniendo diferencia significativa entre todos ellos ($p < 0,001$) excepto entre el estadio 4 y el estadio 5. Es más, el 100% de los pacientes presentaron valores superiores al percentil 90 del grupo control. A diferencia de los resultados obtenidos por Puchades, nosotros sí que hallamos correlación significativa con el resto de parámetros oxidativos estudiados, siendo positiva con las moléculas oxidantes y negativa con las antioxidantes.

Sin embargo, el MDA a pesar de ser un óptimo marcador de estrés oxidativo, presenta limitaciones a la hora de ser evaluado en la población urémica, puesto que es una molécula de bajo peso molecular y puede eliminarse por vía renal o ser dializada. La gran mayoría de los resultados publicados sobre niveles de MDA hacen referencia a niveles plasmáticos, generalmente niveles de MDA total, sin embargo, De Vecchi y cols⁴³⁶ han publicado diferentes patrones de comportamiento del MDA plasmático. En plasma, la molécula está presente tanto libre como unida a macromoléculas. Sin embargo la naturaleza y capacidad lesiva es diferente. Mientras que la fracción unida a macromoléculas sería relativamente estable y la consideraríamos marcador de daño antiguo, la libre sería la potencialmente más perjudicial. Los datos disponibles en la literatura pueden resultar confusos, si no hacen referencia a la fracción de MDA que se ha determinado y en la mayoría de las ocasiones se trata de ambas fracciones juntas (MDA total). Según de Vecchi en la medida en que la fracción unida a macromoléculas se eliminaría en orina tras una transformación enzimática de las proteínas a las que va unida, podrá verse afectada por el deterioro de la función renal, por lo que nos encontraremos con niveles elevados. En nuestro estudio, se trata de una determinación de MDA en linfocitos y no en plasma, y por ello nos encontramos con niveles fiables, que como

veremos a continuación se comportarán de forma similar a los niveles de otras moléculas oxidadas.

El daño oxidativo del ADN se valoró mediante la molécula 8-oxo-2'-deoxiguanosina (8-oxo-dG). El ADN es una estructura molecular especialmente vulnerable al ataque de las especies reactivas de oxígeno, tanto más si consideramos la molécula de ADN mitocondrial, debido a la alta tasa metabólica presente a nivel mitocondrial. Existen pocos estudios del daño oxidativo del material genético en pacientes con enfermedad renal y la mayoría lo hacen en pacientes en hemodiálisis^{437 438}. Además se ha observado una relación entre sus niveles y el tipo de membrana utilizado en el tratamiento sustitutivo renal⁴³⁹. Entre las modificaciones que puede experimentar el ADN inducidas por las ERO, la 8-oxo-dG es una de las más frecuentes. Se sabe que el radical hidroxilo reacciona rápidamente con la base nucleotídica guanosina para dar lugar a la molécula 8-oxo-dG y que ésta se ha propuesto como un buen marcador de la estimación de la producción de este radical libre. Probablemente otras ERO intervengan en este proceso, sobre todo en estos pacientes donde existe un marcado déficit de actividad de la enzima catalasa, dando lugar a un aumento en la disponibilidad de peróxido de hidrógeno. El daño oxidativo del ADN es capaz de inducir un envejecimiento celular precoz así como un aumento en la incidencia de cáncer^{440 441}. Tarny y cols^{442 443} han demostrado que el contenido de 8-oxo-dG en DNA nuclear proporciona una medida fiable del daño oxidativo del material genético en leucocitos periféricos en pacientes con filtrado glomerular inferior a 20 ml/min y en hemodiálisis crónica. Recientemente Rangel-López y cols⁴⁴⁴ han publicado un estudio llevado a cabo con pacientes en prediálisis (filtrado glomerular medio 25 ml/min/m²), diálisis peritoneal y hemodiálisis en el que se estudió el grado de daño del material genético y su relación con los marcadores de estrés oxidativo e inflamación. Compararon los valores obtenidos con un grupo control de 61 pacientes, que posteriormente dividieron en 48 controles jóvenes (media de edad 33,9 ± 5,8 años) y 13 controles viejos (media de edad 49,1 ± 5,7 años). Observaron cómo los niveles de 8-oxo-dG eran mayores en el grupo de prediálisis respecto al grupo control total (26,9 ± 0,8 vs 43,2 ± 11,8; p < 0,001) y al grupo control joven (27,8 ± 7,5; p < 0,001) y viejo (23,4 ± 9,2; p < 0,001). De igual manera los niveles fueron mayores en el grupo prediálisis respecto al grupo de hemodiálisis (23,9 ± 13,6; p < 0,001) y de diálisis peritoneal (29,9 ± 11,5), sugiriendo que la eliminación de toxinas urémicas durante la diálisis podría reducir el daño oxidativo del material genético nuclear. Cuando analizaron la correlación existente entre éste y el resto de parámetros de estrés oxidativo valorados y diferentes marcadores de inflamación, encontraron correlación positiva con todos ellos (p < 0,05). Lo mismo ocurría en el estudio realizado por Puchades y cols⁴³⁵, en el que la media más elevada de 8-oxo-dG se halló en el grupo de prediálisis, pero a diferencia del estudio

anterior, no encontraron diferencia significativa entre éste y el grupo de hemodiálisis ($p=0,376$), sólo con el grupo de diálisis peritoneal y los controles ($p=0,000$).

En nuestro estudio hemos analizado los niveles de 8-oxo-dG en una población con insuficiencia renal que abarca pacientes con ERC leve a moderada-severa y no sólo en población con ERC avanzada como en la mayoría de estudios realizados hasta el momento. En concordancia con los resultados obtenidos hasta ahora en los diferentes estudios, nuestra población renal en conjunto también mostraba niveles superiores de 8-oxo-dG de manera significativa respecto al grupo control ($p < 0,000$). Pero cuando analizamos por estadios vimos como desde el estadio 3A existía ya un aumento de daño oxidativo del material genético nuclear y que éste iba en crescendo conforme deterioraba la función renal, alcanzando el nivel máximo en el estadio 5. De hecho, obtuvimos diferencia significativa ($p < 0,000$) entre todos los estadios excepto entre el estadio 4 y el estadio 5 ($p = 1,000$). En este caso, a diferencia de lo obtenido con el MDA, el porcentaje de pacientes con niveles de 8-oxo-dG superior al percentil 90 del grupo control no fue del 100%, pero siguió siendo muy elevada desde el estadio 3A, aumentando de forma progresiva conforme cambiábamos de estadio: 62,1% estadio 3A; 78,3% estadio 3B; 87,24% estadio 4; y 91,67% estadio 5.

La valoración de la oxidación proteica la realizamos con la medición del glutatión oxidado (GSSG: disulfuro de glutatión) y el cociente glutatión oxidado/glutatión reducido (GSSG/GSH), indicador del estado oxidativo de la célula y la toxicidad celular⁴⁴⁵. Valoramos también como molécula antioxidante el glutatión reducido (GSH), completando así el estudio del ciclo redox del glutatión.

En condiciones normales, la concentración de antioxidantes es bastante superior a la concentración de productos oxidantes, de manera que la generación continua de radicales libres, derivados del metabolismo celular queda regulada y neutralizada por ellas. El GSH es un tripéptido (L-y-glutamyl-L-cisteinilglicina) y tiene un papel fundamental en la protección celular contra la injuria oxidativa. El GSH está sujeto a un constante recambio en el organismo, hígado, riñones, pulmones, corazón, intestinos y músculos son los principales órganos responsables de su homeostasis. El GSH posee varias funciones vitales incluyendo la detoxificación de electrófilos (xenobióticos), el mantenimiento de los niveles esenciales de tioles de las proteínas (necesarios para que se puedan producir las cascadas de señalización intracelular), la participación en los procesos de atrapamiento de radicales libres (anión superóxido, óxido nítrico y radical hidroxilo), como reservorio de cisteína y modulador de procesos celulares críticos como son la síntesis de DNA, los procesos relacionados con los microtúbulos en la proliferación celular y la apoptosis. Centrándonos en su función antioxidante, el GSH en presencia de una GSH peroxidasa selenio-dependiente (glutatión

peroxidasa: GSH-Px), reduce los peróxidos producidos de manera endógena. Como resultado de esto, el GSH se oxida a GSSG, que es nuevamente reducido a GSH por la GSSG reductasa (GSSG-Rd) a expensas de la coenzima nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido (NADPH), manteniendo así la proporción GSSG/GSH y formando un ciclo redox. El estrés oxidativo severo puede superar la capacidad de la célula de reducir el GSSG a GSH, lo que conduce a una acumulación de GSSG y aumento del cociente GSSG/GSH con la consiguiente alteración de la homeostasis celular^{446 447 448}.

El ciclo redox del glutatión ha sido objeto de estudio como parte del estrés oxidativo en la enfermedad renal. Ceballos y cols⁴⁴⁹ en 1996 llevó a cabo un estudio con un total de 223 pacientes urémicos: 185 pacientes presentaban ERC leve–moderada y 48 pacientes se encontraban en programa de diálisis (diálisis peritoneal y hemodiálisis) y los comparó con un grupo control. Demostró como las actividades de la GSSG-Rd y GSH-Px aumentaban significativamente ya en fase de prediálisis, mientras que el nivel total de GSH disminuía ($p < 0,001$). No obstante, no observaron diferencia significativa en los niveles de GSSG. Hallaron también como las alteraciones en los sistemas antioxidantes aumentaban gradualmente con el grado de insuficiencia renal, siendo más elevados en los pacientes en diálisis y sobre todo en los pacientes en hemodiálisis, en los que se observó una supresión casi completa de la actividad de la GSH-Px. De hecho, se objetivó correlación positiva entre los niveles de aclaramiento de creatinina y los niveles plasmáticos de GSH-Px ($r = 0,65$, $p < 0,001$) y GSH ($r = 0,41$, $p < 0,001$). Concluyeron que las perturbaciones en los sistemas antioxidantes se producen a partir de la primera etapa de la uremia crónica y son exacerbados por la diálisis. Annuk y cols⁴⁵⁰ estudiaron posteriormente en 2001 la relación existente entre diferentes marcadores de estrés oxidativo y el grado de insuficiencia renal. Midieron en plasma los niveles de GSSG, GSH, glutatión total (TGSH), GSSG/GSH y la resistencia de la fracción de lipoproteínas a la oxidación (fase lag de LPF) en 38 pacientes con ERC en prediálisis y en 61 controles sanos. Vieron como los niveles de GSSG y GSSG/GSH estaban aumentados, el nivel de GSH disminuido y la fase lag de LPF acortada significativamente en los pacientes con ERC en comparación con los controles sanos. Los niveles de creatinina y urea séricas se correlacionaron de nuevo con el nivel de GSSG y GSSG/GSH en los pacientes con ERC. Concluyeron que no sólo los pacientes renales se encuentran en un estado de estrés oxidativo en comparación con los controles sanos, sino también, que el estado redox del glutatión y los niveles de GSSG se relacionan con el grado de insuficiencia renal. En el estudio realizado por Puchades y cols⁴³⁵ en el grupo de prediálisis los niveles de GSSG/GSH también fueron mayores en la población renal respecto al grupo control y los niveles de GSH menores, pero a diferencia de los estudios anteriores, no

hubo correlación con el MDRD, debido probablemente a que los pacientes presentaban una insuficiencia renal en estadios ya muy avanzados y en márgenes estrechos.

En nuestro estudio obtuvimos resultados similares y en concordancia con los hallazgos descritos hasta el momento: los niveles de GSSG y GSSG/GSH se hallaban aumentados en el grupo renal respecto al grupo control, asociado al mismo tiempo a una disminución de GSH ($p < 0,001$). Cuando analizamos los diferentes parámetros por estadios volvimos a ver como la media más alta de todos los parámetros oxidantes estaba en el estadio 5 y a su vez, la media más baja del parámetro antioxidante. De nuevo, valoramos si existía diferencia significativa entre ellos: sí que la hubo para el GSSG en todos ellos ($p < 0,000$) pero no para el cociente GSSG/GSH (no hubo diferencia significativa entre el estadio 4 y el estadio 5). Lo mismo ocurría con la molécula de GSH, sólo encontramos diferencia significativa entre los estadio 3A y 3B respecto a los estadios 4 y 5 ($p < 0,000$). Estos resultados sugieren que la función renal sí que parece relacionarse con el grado de estrés oxidativo tal y como apuntaban Annuk y Ceballos.

De hecho, cuando analizamos los valores obtenidos en nuestros pacientes para la GSSG y el cociente GSSG/GSH respecto al percentil 90 del grupo control, volvimos a observar cómo tanto su valor medio en global como por estadios fue superior para ambos; el 100% de nuestros pacientes presentaron valores superiores a 0,646 U/mg proteína y 2,218 U/mg proteína respectivamente. Como era de esperar, en sincronía, para la GSH ocurría lo contrario: el valor medio del grupo renal en conjunto fue inferior al valor del percentil 10 del grupo control, y ya el 64,9% de los pacientes en el estadio 3A presentaron valores inferiores a 19 U/mg proteína, ascendiendo al 100% a partir del estadio 3B.

Cuando estudiamos la relación existente entre las diferentes moléculas estudiadas para valorar el estrés oxidativo, comprobamos que todos los parámetros se relacionaban entre sí. Existía correlación positiva entre todas las moléculas oxidantes (8-oxo-dG, GSSG, GSSG/GSH y MDA) y negativa de todas ellas con la molécula antioxidante (GSH).

La media más elevada de todos los parámetros oxidativos se obtuvo siempre en el estadio 5 y en sincronía, la media más baja de GSH.

Todos los parámetros se correlacionaron también con el filtrado glomerular calculado mediante CKD-EPI, siendo la relación negativa con todas las moléculas oxidantes y positiva con la antioxidante.

Con todo, podemos concluir que los enfermos renales se encuentran en una situación de estrés oxidativo si los comparamos con individuos sanos. Dicho proceso se inicia en etapas tempranas de la enfermedad y aumenta conforme ésta progresa, mientras se produce una disminución de la capacidad antioxidante.

6.4 ANÁLISIS DEL ESTADO INFLAMATORIO

La ERC se caracteriza por un estado de inflamación crónica que parece estar relacionado con el estrés oxidativo, disfunción endotelial y calcificación vascular⁴⁵¹. Una de las cuestiones más interesantes en la investigación sobre la relación entre la ERC e inflamación es la posibilidad de que la uremia crónica se comporte como un estado proinflamatorio. Existen varios mecanismos implicados: Disminución del aclaramiento de las citoquinas proinflamatorias y alteración del sistema inmune⁴⁵²; Sobrecarga de volumen con endotoxemia⁴⁵³; Aumento del estrés oxidativo⁴⁵⁴; Disminución de los antioxidantes⁴⁵⁵; Aumento de la presencia de comorbilidad⁴⁵⁶; Alteraciones en el metabolismo calcio-fósforo⁴⁵⁷; Y otros factores como obesidad⁴⁵⁸, resistencia a la insulina⁴⁵⁹ y factores genéticos⁴⁶⁰

El diagnóstico bioquímico de inflamación se establece mediante la comprobación de una elevación de los mediadores inflamatorios (interleuquinas: IL-6, IL-1, TNF- α), o de determinadas proteínas denominadas "reactantes de fase aguda". El incremento plasmático de estas últimas proteínas de síntesis hepática, es el resultado de una inducción enzimática causada en la mayoría de los casos por los mediadores inflamatorios, principalmente por la IL-6⁴⁶¹. Al mismo tiempo, estos mediadores inflamatorios también son capaces de inhibir la síntesis hepática de la albúmina, prealbúmina y transferrina, proteínas que pueden ser consideradas como "reactantes de fase aguda" de signo negativo, como ya comentamos previamente⁴⁶².

Valoramos el grado de inflamación de los pacientes de nuestro estudio mediante tres parámetros inflamatorios: PCRus, IL-6 e IL-18.

La PCR es una proteína reactante de fase aguda que ha sido considerada clásicamente como marcador de inflamación. Perteneciente a la familia de las pentraxinas, es sintetizada en el hígado y normalmente está presente en el plasma a bajos niveles; sin embargo, puede elevarse en procesos infecciosos y en condiciones inflamatorias, como la ECV. Cuando hay inflamación aguda, infección o lesión de un tejido, se induce un marcado incremento en la síntesis hepática de la PCR, que puede elevar los niveles plasmáticos hasta 100 veces o más dentro de las primeras 24 a 48 horas y mantenerlos elevados durante varios días antes de retornar a los valores normales⁴⁶³. El uso de la PCR como un marcador de inflamación vascular se vio inicialmente obstaculizado por la baja sensibilidad de las pruebas existentes para medir concentraciones mínimas de PCR en suero, por lo cual fue necesario desarrollar pruebas de alta sensibilidad (*PCR de alta sensibilidad o PCR ultrasensible*)⁴⁶⁴ capaces determinar niveles de PCR dentro de los rangos de 0,3 a 10 mg/L. La inflamación juega un papel muy importante en la aterotrombosis, por lo tanto la medición de marcadores inflamatorios como la PCRus se ha instaurado como un nuevo método para detectar individuos con alto riesgo de ruptura de la

placa ateromatosa. En prevención primaria, la utilidad de la PCR ha sido apoyada por varios estudios prospectivos epidemiológicos realizados en individuos sin historia previa de ECV a quienes se les midió la PCR y se encontró que ésta es un predictor fuerte de eventos cardiovasculares futuros. Este valor predictor ha mostrado ser independiente de la edad, estado de fumador, obesidad, hipertensión, historia familiar y diabetes⁴⁵¹. De esta forma, la elevación mantenida de la PCR se comporta como una señal del desequilibrio metabólico existente en cualquier tipo de proceso inflamatorio, ya sea en forma aguda y desencadenado como respuesta a una agresión real, ya sea de forma más o menos larvada y debido a una disfunción de nuestros propios sistemas de defensa o dentro del papel central en todos los estadios del proceso de la arteriosclerosis⁴⁶⁵. Numerosos estudios han demostrado elevaciones significativas de PCR en pacientes con ERC. La prevalencia de una PCR elevada oscila entre el 25% de los pacientes con ERC moderada⁴⁶⁶, hasta el 35-50% en pacientes con ERC avanzada o en diálisis^{467 468 469}. En nuestro caso, los niveles de PCR plasmática en el grupo con insuficiencia renal eran superiores de manera significativa al grupo control ($p < 0,000$). Cuando analizamos los niveles de PCR en los diferentes estadios, el grupo con mayor inflamación se obtuvo en el estadio 4 y no en el estadio 5 como esperábamos. De igual manera, no hallamos diferencia significativa entre los distintos estadios, a pesar de que los valores obtenidos en el estadio 3 eran inferiores a los de los estadios 4 y 5.

Entre las citoquinas, la IL-6 es la más estudiada entre pacientes con ERC y parece que es la citoquina proinflamatoria que juega un papel principal en la fisiopatología de la desnutrición energético-calórica y la aterosclerosis de los pacientes. La IL-6 (22 a 27 KD) es producida por diferentes células del sistema inmunitario, incluyendo monocitos, células mesoteliales, fibroblastos, adipocitos y linfocitos, normalmente en respuesta a un estímulo fisiológico como TNF α e IL-1 β , endotoxinas bacterianas, ejercicio físico y estrés oxidativo. Mientras que la mayoría de las citoquinas funcionan de una manera autocrina/paracrina, los principales efectos de la IL-6 son debidos a su presencia en la circulación y tienen lugar lejos del lugar de producción de la misma. La IL-6 se detecta a partir de 1 pg/ml, que es el valor normal en los sujetos sanos y en los pacientes con ERC está elevada en la mayoría de los casos^{470 471}. De nuevo, los niveles de IL-6 fueron significativamente superiores en el grupo con insuficiencia renal respecto al grupo control ($p < 0,000$). Pero a diferencia de lo observado con la PCR, el valor más elevado se obtuvo en el estadio 3B. Tampoco se observó diferencia significativa entre los distintos estadios ni tendencia a mayor valor cuanto menor era el filtrado glomerular. La IL-18, antes llamada "factor inductor de interferón gamma", es una citocina proinflamatoria relacionada con la familia de la IL-1, que participa de manera importante en la inmunidad

innata y en la inmunidad mediada por Th1 y Th2, con potente actividad favorecedora de la diferenciación Th1, en efecto sinérgico con IL-12 e IL-15.⁴⁷² Es sintetizada por macrófagos, células de Kupfer, queratinocitos, condrocitos articulares, sinoviocitos y osteoblastos. La IL-18 induce la activación de linfocitos T citotóxicos y células NK, induciendo a su vez la secreción de IFN- γ por dichas células e incrementando el efecto de la IL-12. A su vez, el IFN- γ y la IL-18 estimulan la activación de los monocitos por contacto celular directo con linfocitos T activados, e incrementan la secreción de IL-1 β y TNF- α de manera dependiente de la dosis, que promueven la quimiotaxis de neutrófilos mediada por IL-8⁴⁷³. Algunos estudios muestran que la IL-18 juega un papel importante en la patogenia de enfermedades autoinmunitarias⁴⁷⁴, como marcador pronóstico de gravedad en pacientes con pancreatitis aguda⁴⁷⁵, angina inestable⁴⁷⁶ y desarrollo y progresión de la enfermedad de Chron⁴⁷⁷ entre otras. En la enfermedad renal el uso de la IL-18 ha demostrado ser un buen marcador precoz de daño renal agudo en pacientes sépticos⁴⁷⁸, pacientes con síndrome coronario agudo o fallo cardíaco sometidos a cirugía cardíaca o cateterismo⁴⁷⁹ y pacientes con cirrosis hepática⁴⁸⁰. Pero en la actualidad, no existen estudios que hayan valorado el grado de inflamación existente en la ERC midiendo los niveles de IL-18 en plasma. Al igual como ocurría con la PCRus y la IL-6, los niveles de IL-18 fueron significativamente superiores en la población renal respecto a los controles ($p < 0,000$). No hallamos tampoco diferencia significativa entre estadios, pero el valor más elevado se observó en el estadio 4 tal y como ocurría con la PCRus.

Cuando analizamos la relación existente entre los tres parámetros inflamatorios no se obtuvo ninguna correlación significativa entre ninguno de ellos. Probablemente, esto se deba, a varios motivos: son moléculas distintas, mientras que la PCRus es una proteína, la IL-6 y la IL-18 son citocinas proinflamatorias; cada una de ellas es sintetizada y activada por un tipo de célula y vía inflamatoria diferente; y no poseen las mismas funciones. En la ERCA la inflamación subclínica descrita puede ser producida por muchas causas, por lo que según cual predomine y esté presente en cada paciente, encontraremos más elevado uno u otro parámetro inflamatorio.

Podemos concluir, que nuestros pacientes se encontraban inflamados y el grado de inflamación era independiente del estadio renal al que pertenecieran. Sólo teniendo en cuenta la elevada prevalencia de enfermedad cardiovascular que presentaban nuestros pacientes, junto con el aumento del estrés oxidativo observado y conociendo la relación existente entre ambos, el hallazgo de este estado inflamatorio elevado está completamente justificado.

6.5 NUTRICIÓN, INFLAMACIÓN Y ESTRÉS OXIDATIVO

Como ya explicamos en la introducción, el síndrome de desgaste proteico-energético (DPE) se define como un estado patológico donde hay un descenso o desgaste continuado tanto de los depósitos proteicos como de las reservas energéticas, incluyendo pérdida de grasa y músculo. Podemos definirlo como una entidad patológica única en donde confluyen alteraciones puramente nutricionales con condiciones catabólicas. Ambas están fisiopatológicamente relacionadas, potenciadas entre sí, y crean un círculo vicioso que dificulta en la práctica clínica diferenciar ambos componentes²²². Stenvinkel y cols⁴⁸¹ han definido dos formas de presentación: *Tipo 1*: caracterizado por ligera hipoalbuminemia, ingesta calórico-proteica disminuida por la uremia, gasto energético en reposo normal, estrés oxidativo aumentado y que de modo característico responde a la suplementación nutricional; *Tipo 2*: caracterizado por una disminución marcada de la albumina sérica, PCR muy aumentada, ingesta calórico-proteica normal o disminuida por la inflamación, gasto en reposo elevado, estrés oxidativo marcadamente elevado y que no suele responder a los suplementos nutricionales.

De las principales causas descritas, tanto el estrés oxidativo como la inflamación juegan un papel primordial. Por ello quisimos analizar la relación existente entre éstos y el grado de nutrición de nuestros pacientes valorado por el AF.

La malnutrición se ha asociado a un aumento del estrés oxidativo. Stenvinkel en 1998 demostraba como usando el plasmalógeno como índice de estrés oxidativo, los pacientes malnutridos con ERC avanzada presentaban mayor grado de estrés oxidativo comparado con aquellos bien nutridos⁴⁸². Existen varias hipótesis para explicar dicho fenómeno. Por una parte, disminución de la capacidad antioxidante de los pacientes secundaria a la hipoalbuminemia. En plasma, el antioxidante más importante es proporcionado por los grupos tiol, los cuales se encuentran en gran parte en la molécula de albúmina. Estos restos tiol actúan como barreneros de ácido hipocloroso y otros oxidantes⁴⁸³. Además, la albúmina puede ser selectivamente oxidada por una amplia variedad de oxidantes, funcionando como un "barrendero suicida" para prevenir tanto la oxidación de las lipoproteínas como el daño a la pared vascular⁴⁸⁴. El grupo de Himmelfarb demostró que la oxidación de grupos tiol libres de la albúmina plasmática es una de las características distintivas del estrés oxidativo en la uremia⁴⁸⁵. Los pacientes con malnutrición y concentración de albúmina plasmática baja tendrán por lo tanto, menor capacidad antioxidante debido a la disponibilidad disminuida de grupos tiol. Otro estudio llevado a cabo también por Himmelfarb y cols⁴⁸⁶ demostró que la albúmina es la principal proteína plasmática para la formación de carbonilos en pacientes con

insuficiencia renal. Es decir, la albúmina puede actuar como proteína de unión para los productos de la oxidación de hidratos de carbono, lípidos y proteínas. Por ejemplo, los productos de glicación avanzada, tales como pentosidina y carboximetilisina, se sabe que circulan en plasma en más de un 90% unidos a la albúmina^{487 488} Por otra parte, el estado de desnutrición conlleva también una disminución en otros agentes antioxidantes (vitamina C, E, carotenoides, selenio...). La principal fuente de equivalentes reductores para mantener la salud intracelular redox proviene de nutrientes que son sustratos para la vía pentosa -fosfato. Circunstancias asociadas con una disminución de la ingesta calórico-proteica conllevan una disminución de antioxidantes exógenos tales como el ascorbato y tocoferol, y con esto la disminución de la actividad de la vía pentosa-fosfato y la pérdida de la capacidad para mantener un medio altamente reducido^{489 490}.

Cuando analizamos la correlación entre el AF y todos los parámetros de estrés oxidativo estudiados, vimos cómo se correlacionó negativamente con todos ellos, siendo la correlación más importante con la GSSG (R= -0,220; p= 0,006). Dicho resultado sigue la misma línea de lo descrito hasta ahora: existe una relación inversa entre el grado de nutrición y el estrés oxidativo, cuanto mayor es la desnutrición, mayor estrés oxidativo encontramos.

A lo largo del estudio hemos observado cómo tanto el porcentaje de pacientes desnutridos como el grado de oxidación van aumentando progresivamente desde el estadio 3A hasta el estadio 5. A pesar de que en el estadio 3A ya encontramos un porcentaje notable de pacientes con alteración nutricional, el porcentaje de pacientes con alteración a nivel del estrés oxidativo es considerablemente superior. Este hecho, pone de manifiesto el importante rol que juega el estrés oxidativo en la malnutrición del paciente renal y nos debe hacer reflexionar y tener presente que a pesar de no encontrar manifestación clínica evidente de malnutrición en fases tempranas de la enfermedad, sus factores causales ya “se han puesto en marcha”. Llamativamente, nosotros no observamos relación entre el AF y el único parámetro antioxidante utilizado en este estudio, la GSH. A pesar de esto, existen estudios que demuestran una relación entre la capacidad antioxidante y el estado nutricional: Cèlik y cols en 2012⁴⁹¹ demostraban en un estudio realizado con 99 pacientes en HD una relación positiva entre la enzima glutatión peroxidasa y la masa celular corporal, masa magra y albúmina.

También existe una estrecha relación entre malnutrición e inflamación. Las citocinas proinflamatorias han demostrado tener efectos significativos en el “wasting” de los pacientes con ERC, sobre todo en diálisis, y juegan un rol central en el mantenimiento del DPE. La elevación de los niveles séricos de TNF- α media la hidrólisis de proteínas musculares. Otro mecanismo propuesto para explicar que el TNF- α induce malnutrición, es el efecto de esta citocina en el apetito y en la conducta alimentaria. El aumento de los niveles de TNF- α se ha

relacionado con la anorexia de los pacientes en diálisis. La IL-6 es otra citocina proinflamatoria que juega un importante rol en el wasting muscular que ocurre con el envejecimiento normal. Además promueve la degradación proteica muscular. También inhibe la secreción de factor de crecimiento tipo insulina (IGF-1) y juega un importante rol en el control del apetito y vaciado gástrico mediado por el sistema nervioso.⁴⁹²⁻⁴⁹³ Es más, en pacientes con ERC en diálisis, se ha visto como la síntesis de albúmina se ve suprimida por niveles elevados de PCR⁴⁹⁴. Se ha demostrado que la inflamación predice “wasting” y mortalidad en pacientes con ERC estadio 5 con o sin tratamiento dialítico. Los pacientes con inflamación pierden más peso comparando con pacientes sin evidencia de ella. Kalantar-Zadeh y col demostraron una fuerte asociación entre pérdida de apetito y niveles elevados de marcadores inflamatorios como IL-6 y TNF-alfa. En este estudio, el riesgo de mortalidad en pacientes anoréxicos en HD fue 4-5 veces mayor que en aquellos con apetito conservado⁴⁹⁵. Datos obtenidos de los estudios DOPPS señalaron que la falta de apetito se asocia con depresión y riesgo elevado de hospitalización⁴⁹⁶. A pesar de la evidencia existente entre inflamación y nutrición, en nuestra población cuando evaluamos dicha relación no se halló correlación significativa entre el AF con ninguno de los parámetros inflamatorios, sólo la PCRus presentó cierta tendencia negativa ($R = -0,167$; $p = 0,057$). Una posible explicación a este hallazgo es que nos encontremos ante el tipo 1 de malnutrición descrito por Stenvinkel, en el que existe un aumento del estrés oxidativo y el aumento de los parámetros inflamatorios responde a otra causa (por ejemplo, la enfermedad vascular) sin que éstos estén influyendo en la nutrición de manera importante en este caso. Como ya comentamos en la introducción, existen múltiples mecanismos implicados en el DPE de los pacientes con ERC: alteraciones hormonales, acidosis metabólica, toxinas urémicas, trastornos psicológicos, estilo de vida, etc. Factores que lamentablemente no hemos podido analizar y podrían explicar el grado de desnutrición hallado en la población renal, siendo esto una limitación de nuestro estudio.

A pesar de todo, en nuestra población el poseer un AF bajo se acompañaba de alteraciones a nivel de la composición corporal, cambios nutricionales bioquímicos y del estrés oxidativo. Los pacientes que presentaban un AF menor del valor obtenido para el percentil 50 del grupo control presentaban: mayor elevación de GSSG; niveles más bajos de albúmina, prealbúmina y transferrina; menor masa magra normalizada a la altura, masa celular corporal total y grado de nutrición; mayor masa grasa normalizada a la altura y porcentaje de grasa corporal total; menor área muscular del brazo y circunferencia muscular del brazo; y mayor área grasa del brazo e índice adiposo-muscular. Es decir, cuanto menor era el AF más desnutridos y oxidados estaban los pacientes junto con menor compartimento muscular y mayor adiposidad. De nuevo, el tener un AF bajo no significó presentar mayor inflamación

subclínica. Estos resultados siguen la misma línea de lo que habíamos estado observando hasta el momento.

Sólo cuando analizamos el estado inflamatorio según los pacientes tenían o no más de tres factores de riesgo cardiovascular observamos cómo tanto el valor de la IL-6 como el de la PCRus eran significativamente mayores. Es más, dicho grupo presentó aumento significativo de todos los parámetros de estrés oxidativo junto con un AF menor. *Este hallazgo corrobora la relación existente en el paciente renal entre estrés oxidativo, inflamación, nutrición y enfermedad cardiovascular, de la que hemos estado hablando lo largo de todo el estudio.*

Nuestro estudio pone en evidencia como los principales factores de riesgo emergentes de ECV en el enfermo renal se hallan presentes desde el inicio de la enfermedad renal. El estrés oxidativo se posiciona como importante agente causal en el desarrollo de la malnutrición proteico-calórica que acompaña la insuficiencia renal en su evolución natural. Se hace necesario pues, el desarrollo de medidas protectoras frente a la patología vascular y sus factores de riesgo así como una intervención precoz tras el diagnóstico de la enfermedad renal, con el fin de mejorar la supervivencia y calidad de vida de nuestros pacientes.

7.- Conclusiones

1. Los pacientes con ERC presentan alteraciones nutricionales desde el inicio de la enfermedad. Existe un aumento progresivo de grasa corporal total que se mantiene hasta que el paciente presenta deterioro severo de función renal. La malnutrición calórico-proteica está particularmente presente en el estadio 5.
2. La detección de cambios en la composición corporal y valoración del estado nutricional puede variar según el método utilizado. El ángulo de fase se corrobora como marcador nutricional de referencia, representativo de masa muscular y adiposidad.
3. En ausencia de bioimpedancia los parámetros más idóneos para la valoración corporal por antropometría son: área grasa del brazo, área muscular del brazo, índice adiposo-muscular, pliegue suprailíaco y pliegue tricipital.
4. En el estudio bioquímico la albúmina en suero, en virtud de su correlación con el ángulo de fase, es el principal marcador nutricional utilizado para identificar la desnutrición en pacientes con ERC.
5. Existe un aumento del estrés oxidativo en la población con ERC, definido por un aumento de macromoléculas oxidadas (tanto lípidos, proteínas como material genético) y un descenso de las principales moléculas antioxidantes, que mantiene relación inversa con el filtrado glomerular.
6. La insuficiencia renal se caracteriza por un estado de microinflamación crónica reflejado por el aumento de diferentes marcadores inflamatorios, independiente del grado de insuficiencia renal.
7. La malnutrición y el estrés oxidativo son procesos relacionados entre sí. El estrés oxidativo se inicia con anterioridad al deterioro nutricional.
8. Se corrobora la relación existente en el paciente renal entre estrés oxidativo, inflamación, nutrición y enfermedad cardiovascular. Los pacientes con más de tres factores de riesgo estudiados se encuentran con mayor grado de desnutrición, oxidación e inflamación.

9. La hiperhomocisteinemia, como factor de riesgo cardiovascular, es patente desde estadios iniciales y su aumento se relaciona con la disminución del filtrado glomerular.

Concluimos finalmente, en relación a la hipótesis de trabajo, como los principales factores de riesgo emergentes de enfermedad cardiovascular en el enfermo renal se hallan presentes desde el inicio de la enfermedad renal y su progresión es paralela a la disminución del filtrado glomerular, participando como ejes fundamentales en su evolución.

8.- Fortalezas y debilidades

8.1 FORTALEZAS

1. La enorme mayoría de los estudios de los que disponemos en la actualidad se han desarrollado en pacientes en diálisis. La población en diálisis es una población distinta, generalmente con una larga historia previa de insuficiencia renal y de comorbilidades de años evolución. Existen muy pocas experiencias que evalúen tanto el estrés oxidativo como la desnutrición desde estadios iniciales de la enfermedad renal, por lo que pensamos que este estudio cobra valor, ya que establece bases para intervenciones terapéuticas precoces.
2. El estudio antropométrico nutricional fue realizado siempre por la misma persona evitando variaciones interobservador.
3. El análisis de los parámetros de estrés oxidativo estudiados se realizó en células (linfocitos periféricos) y no en plasma como en la mayoría de estudios referidos, lo cual confiere mayor fiabilidad a los resultados por tratarse de un medio más estable.
4. Se trata de un estudio de varias líneas moleculares a nivel de estrés oxidativo (lípidos, proteínas y material genético) y diferentes parámetros inflamatorios (proteínas y citocinas proinflamatorias) activados y sintetizados por vías y células distintas, con lo que pensamos que se consigue un estudio bastante completo del estrés oxidativo e inflamatorio de estos pacientes. Además, se realiza el estudio por primera vez de interleuquina 18 en plasma en pacientes con enfermedad renal crónica estable.

8.2 DEBILIDADES

1. El grupo control tiene una edad inferior al resto de los grupos. Resultó difícil encontrar población “sana” como control mayor de 70 años.
2. Al no tratarse de un estudio experimental es difícil establecer la relación causa- efecto entre los diferentes parámetros evaluados.
3. No se ha podido realizar seguimiento evolutivo de los pacientes para comprobar los cambios a nivel nutricional, inflamatorio y de estrés oxidativo que pudiesen presentar con el paso del tiempo por problema logístico. La evolución natural de la enfermedad renal se caracteriza por una progresión lenta de años de duración previo al cambio de estadio.

9.-Anexos

ANEXO 1: MATERIAL DE LABORATORIO UTILIZADO

- Pipeta de precisión con puntas desechables de 5-1000 μL
- Pipeta multicanal de 50-300 μL
- Pipetas de 5-15 ml
- Vasos de vidrio precipitado
- Probetas
- Tubos de polipropileno de 1,5 y 15 ml (EPPENDORF)
- Pipetas estéril Pasteur
- Puntas de pipeta para todos los rangos utilizados
- Agitadores: estáticos: mini orbital shaker STUART y agitador vórtex modelo REAX 2000 (HEIDOLPH); y magnético modelo ARE (VELT Científica).
- Centrífugas: para las centrifugaciones a baja velocidad se ha utilizado una centrífuga refrigerada de la marca Eppendorf modelo 5702R. Las centrifugaciones a alta velocidad se han realizado en una ultracentrífuga refrigerada de la firma Jouan modelo MR1812.
- Espectrofotómetro: Ultrospec 3000pro de Amersham Biosciences y Multiskan Ascent de Thermo.
- pHmetro: el pHmetro empleado es de la marca CRISON , modelo Microph , con un electrodo incorporado INGLOD.
- Baño termostático: con agitación automática regulable, marca Clifton, modelo Níkel electro LTD.
- Fluorímetro: SPECTRA MAX GEMINI XS.
- Balanzas: se han utilizado 2 tipos de balanzas, una de precisión GR- 120 A&D (Instruments LTD) y una METTLER modelo PJ400.
- Sistema de depuración de agua: marca MILLIPORE, modelos Milli-Q y Milli-RO.
- Cromatógrafo líquido de alta eficacia: HPLC modelo 515 de Waters, Spherisorb columnas ODS de Waters, detectores electroquímico y ultravioleta (UV), electrodos coulométrico y amperométrico.

ANEXO 2: Tabla 13. Perfil bioquímico básico de la población renal por estadios

	ESTADIO 3A	ESTADIO3B	ESTADIO 4	ESTADIO 5
FG (ml/min/1.73 m²)				
Media ± D. Típica	50,55 ± 3,97	37,28 ± 4,82	23,29 ± 4,82	11,48 ± 1,86
IC al 95%	49,01 - 52,09	35,71 - 38,84	21,73 - 24,86	10,55 - 12,41
A.Úrico (mg/dl)				
Media ± D. Típica	6,95 ± 1,51	6,10 ± 1,49	6,42 ± 1,62	6,95 ± 2,59
IC al 95%	6,36 - 7,53	5,62 - 6,58	5,89 - 6,94	5,66 - 8,24
CT (mg/dl)				
Media ± D. Típica	172,11 ± 41,45	164,28 ± 31,00	158,46 ± 35,15	162,00 ± 37,71
IC al 95%	156,03 - 188,18	154,23 - 174,33	147,07 - 169,86	143,25 - 180,75
HDLc (mg/dl)				
Media ± D. Típica	46,79 ± 13,63	48,18 ± 10,49	44,59 ± 12,75	46,33 ± 13,94
IC al 95%	41,50 - 52,07	44,78 - 51,58	40,46 - 48,72	39,40 - 53,27
LDLc (mg/dl)				
Media ± D. Típica	107,36 ± 36,23	100,15 ± 23,16	94,67 ± 26,32	101,17 ± 31,62
IC al 95%	93,31 - 121,41	92,64 - 107,66	86,13 - 103,20	85,44 - 116,89
PT (g/dl)				
Media ± D. Típica	6,94 ± 0,32	7,13 ± 0,41	7,04 ± 0,46	6,9 ± 0,58
IC al 95%	6,82 - 7,07	6,99 - 7,26	6,89 - 7,19	6,60 - 7,19
HB (g/dl)				
Media ± D. Típica	13,43 ± 1,27	12,50 ± 1,70	12,51 ± 1,10	11,32 ± 1,31
IC al 95%	12,94 - 13,93	11,95 - 13,05	12,15 - 12,87	10,67 - 11,97
Glucosa (mg/dl)				
Mediana	112,5	112,00	116,00	101,5
Rango intercuartil	100,25 - 144,5	95,00 - 136,00	100,00 - 142,00	91,00 - 135,00
Creatinina (mg/dl)				
Mediana	1,36	1,69	2,32	4,58
Rango intercuartil	1,15 - 1,45	1,46 - 1,84	2,02 - 2,89	4,08 - 5,18
Urea (mg/dl)				
Mediana	56,5	72,00	93,00	144,00
Rango intercuartil	46,5 - 67,00	58,5 - 82,5	86,5 - 112,00	126,00 - 179,00

	ESTADIO 3A	ESTADIO 3B	ESTADIO 4	ESTADIO 5
Hierro (µg/dl)				
Mediana	67,5	67,00	75,00	60,00
Rango intercuartil	52,5 - 76,5	51,00 - 91,50	60,50 - 92,50	45,00 - 67,00
IST (%)				
Mediana	22,05	20,40	26,20	20,70
Rango intercuartil	15,63 - 25,85	16,05 - 26,70	19,55 - 31,10	16,90 - 25,10
Ferritina (ng/ml)				
Mediana	95,00	94,00	92,00	192,50
Rango intercuartil	32,25 - 140,05	64 - 150	60,50 - 200,00	146,00 - 310,00
Triglicéridos (mg/dl)				
Mediana	129,5	117,00	144,00	112,00
Rango intercuartil	94,25 - 171,00	81,00 - 168,5	99,50 - 195,00	78,00 - 171,00
PTH (pg/ml)				
Mediana	63,5	75,00	133,00	311,00
Rango intercuartil	50,25 - 72,75	58,00 - 107,5	97,00 - 183,50	228,00 - 389,00
Vitamina D (ng/ml)				
Mediana	22,00	22,00	31,00	18,50
Rango intercuartil	12,25 - 33,75	15,50 - 30,50	17,50 - 40,00	11,00 - 30,00
Calcio (mg/dl)				
Mediana	9,76	9,60	9,60	9,20
Rango intercuartil	9,52 - 10,17	9,30 - 9,95	9,30 - 9,85	8,90 - 9,50
Fósforo (mg/dl)				
Mediana	3,15	3,2	3,50	4,80
Rango intercuartil	2,8 - 3,45	2,9 - 3,5	3,20 - 4,10	4,20 - 5,70

*FG: filtrado glomerular; CT: colesterol total; PT: proteínas totales; Hb: hemoglobina; IST: índice de saturación de la transferrina;

ANEXO 3: Tabla 22. Parámetros antropométricos por estadios

	ESTADIO 3A	ESTADIO 3B	ESTADIO 4	ESTADIO 5
AMB (cm²)				
Media ± Desviación típica	57,06 ± 13,64	52,64 ± 12,06	55,37 ± 15,98	43,41 ± 14,01
IC 95%	(51,43 - 62,69)	(48,67 - 56,60)	(50,39 - 60,35)	(34,94 - 51,87)
PSC (mm)				
Media ± Desviación típica	25,99 ± 7,74	21,44 ± 8,26	24,20 ± 9,27	19,56 ± 8,12
IC 95%	(23,41 - 28,57)	(19,02 - 23,87)	(21,48 - 26,92)	(16,05 - 23,07)
IMC (kg/m²)				
Media ± Desviación típica	29,20 ± 4,31	28,15 ± 4,78	29,54 ± 4,22	28,12 ± 6,32
IC 95%	(27,42 - 30,98)	(26,58 - 29,72)	(28,22 - 30,86)	(24,30 - 31,94)
PA (cm)				
Media ± Desviación típica	100,69 ± 21,36	103,67 ± 10,30	106,66 ± 10,48	99,61 ± 17,18
IC 95%	(91,87 - 109,5)	(100,28 - 107,06)	(103,39 - 109,93)	(89,22 - 110,01)
PB (mm)				
Mediana	9,80	10,6	10,8	9
Rango Intercuartil	(7,7 - 13)	(7,2 - 14,8)	(8,6 - 17,6)	(5,2 - 13,4)
PT (mm)				
Mediana	15,20	16,2	17,8	16,2
Rango Intercuartil	(12,6 - 22,3)	(10,8 - 26,8)	(13,6 - 28,2)	(12,2 - 20,6)
PSI (mm)				
Mediana	14,8	13,6	18,8	11
Rango Intercuartil	(10,10 - 21,6)	(10 - 21,6)	(11,6 - 24,8)	(7,2 - 16,8)
AGB (cm²)				
Mediana	22,66	27,71	25,06	22,22
Rango Intercuartil	(17,43 - 35,68)	(16,36 - 39,06)	(16,59 - 40,75)	(13,26 - 35,43)
IAM				
Mediana	0,41	0,50	0,49	0,45
Rango Intercuartil	(0,28 - 0,68)	(0,28 - 0,78)	(0,29 - 0,80)	(0,27 - 0,95)
CMB (cm²)				
Mediana	26,71	25,77	25,76	24,37
Rango Intercuartil	(24,31 - 29,5)	(23,74 - 28,36)	(24,34 - 27,81)	(23,32 - 27,99)

ANEXO 4: Tabla 23. Correlaciones entre los parámetros antropométricos. Coeficiente de correlación de Pearson (paramétricas) y p de Sperman (no paramétricas)

	PB	PT	PSB	PSI	AMB	AGB	IAM	CMB	IMC
PB		**	**	**		**	**		**
C. Correlación		0,771	0,473	0,723	0,035	0,780	0,712	0,043	0,487
Significación		0,000	0,000	0,000	0,671	0,000	0,000	0,598	0,000
PT	**		**	**		**	**		**
C. Correlación	0,771	-----	0,576	0,720	-0,107	0,976	0,947	-0,091	0,506
Significación	0,000		0,000	0,000	0,186	0,000	0,000	0,264	0,000
PSB	**	**		**	**	**	**	**	**
C. Correlación	0,473	0,576	-----	0,614	0,247	0,621	0,458	0,269	0,487
Significación	0,000	0,000		0,000	0,002	0,000	0,000	0,001	0,000
PSI	**	**	**		**	**	**	**	**
C. Correlación	0,723	0,720	0,614	-----	0,145	0,754	0,616	0,162	0,530
Significación	0,000	0,000	0,000		0,073	0,000	0,000	0,045	0,000
AGB	**	**	**	**			**		**
C. Correlación	0,780	0,976	0,621	0,754	0,078	-----	0,863	0,099	0,584
Significación	0,000	0,000	0,000	0,000	0,336		0,000	0,220	0,000
AMB			**				**	**	**
C. Correlación	0,035	-0,107	0,247	0,145	-----	0,078	-0,334	0,989	0,408
Significación	0,671	0,186	0,002	0,073		0,336	0,000	0,000	0,000
IAM	**	**	**	**	**	**		**	**
C. Correlación	0,712	0,947	0,458	0,616	-0,334	0,863	-----	-0,340	0,388
Significación	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000		0,000	0,000
CMB			**	**	**		**		**
C. Correlación	0,043	-0,091	0,269	0,162	0,989	0,099	-0,340	-----	0,398
Significación	0,598	0,264	0,001	0,045	0,000	0,220	0,000		0,000
IMC	**	**	**	**	**	**	**	**	
C. Correlación	0,487	0,506	0,487	0,530	0,408	0,584	0,388	0,398	-----
Significación	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	

** p < 0,05

ANEXO 5: Tabla 24. Correlaciones entre los parámetros obtenidos por bioimpedancia.

Coefficiente de correlación de Pearson.

	LTI	FTI	% FAT	AF	MCC	GN
LTI		**	**	**		**
C. Correlación	-----	-0,491	-0,762	0,748	0,508	0,794
Significación		0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
FTI	**		**	**	**	**
C. Correlación	-0,491	-----	0,896	-0,303	-0,193	-0,752
Significación	0,000		0,000	0,000	0,017	0,000
% FAT	**	**		**	**	**
C. Correlación	-0,762	0,896	-----	-0,480	-0,351	-0,885
Significación	0,000	0,000		0,000	0,000	0,000
AF	**	**	**			**
C. Correlación	0,748	-0,303	-0,480	-----	0,409	0,606
Significación	0,000	0,000	0,000		0,000	0,000
MCC	**	**	**	**		**
C. Correlación	0,508	-0,193	-0,351	0,754	-----	0,588
Significación	0,000	0,017	0,000	0,000		0,000
GN	**	**	**	**	**	
C. Correlación	0,794	-0,752	-0,885	0,606	0,588	-----
Significación	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	

** p < 0,05

ANEXO 6: Tabla 25. Correlaciones entre ángulo de fase y parámetros antropométricos.

Coefficiente de correlación de Pearson (paramétricas) y p de Serman (no paramétricas)

	PB	PT	PSB	PSI	AMB	AGB	IAM	CMB	IMC
AF		**			**	**	**	**	
C. Correlación	-0,157	-0,276	0,003	-0,061	0,361	-0,207	-0,328	0,370	0,016
Significación	0,052	0,001	0,967	0,449	0,000	0,010	0,000	0,000	0,843

** p < 0,05

ANEXO 7: Tabla 26. Correlaciones entre los parámetros de estrés oxidativo. Coeficiente de correlación de Pearson.

	8-oxo-dG	GSH	GSSG	GSSG/GSH	MDA
8-oxo-dG		**	**	**	**
Coefficiente de correlación	-----	- 0,346	0,820	0,712	1,000
Significación		0,000	0,000	0,000	0,0001
GSH	**		**	**	**
Coefficiente de correlación	-0,346	-----	-0,417	-0,788	-0,346
Significación	0,000		0,000	0,000	0,000
GSSG	**	**		**	**
Coefficiente de correlación	0,820	-0,417	-----	0,861	0,820
Significación	0,000	0,000		0,000	0,000
GSSG/GSH	**	**	**		**
Coefficiente de correlación	0,712	-0,788	0,861	-----	0,712
Significación	0,000	0,000	0,000		0,000
MDA	**	**	**	**	
Coefficiente de correlación	1,000	-0,346	0,820	0,712	-----
Significación	0,0001	0,000	0,000	0,000	

** p < 0,05

ANEXO 8: Tabla 27. Correlaciones entre parámetros inflamatorios. p de Spearman.

	IL-6	IL-18	PCRus
IL-6			
C. Correlación	-----	-0,089	0,071
Significación		0,413	0,421
IL-18			
C. Correlación	-0,089	-----	0,027
Significación	0,413		0,820
PCRus			
C. Correlación	0,071	0,027	-----
Significación	0,421	0,820	

** p < 0,05

ANEXO 9: Tabla 28. Correlaciones entre ángulo de fase y estrés oxidativo. Coeficiente de correlación de Pearson.

	8-oxo-dG	GSH	GSSG	GSSG/GSH	MDA
AF	**		**	**	**
C. Correlación	-0,169	0,104	-0,220	-0,185	-0,169
Significación	0,035	0,197	0,006	0,021	0,035

** p < 0,05

ANEXO 10: Tabla 29. Correlaciones entre ángulo de fase y parámetros inflamatorios. p de Spearman.

	IL-6	IL-18	PCRus
AF			
C. Correlación	-0,023	-0,065	-0,167
Significación	0,774	0,553	0,057

** p < 0,05

ANEXO 11. Tabla 30. Comparación de medias entre grupos definidos por presencia o no de ángulo de fase menor a 5,76 (n=155)

Grupo 1: Pacientes con AF mayor 5,76 (n=80)

Grupo 2: Pacientes con AF menor 5,76 (n=75)

Variable grupo	Media ± Desviación Típica	p	IC al 95% para la diferencia	
			Inferior	Superior
GSSG (U/mg proteína)				
1	5,01 ± 1,29	0,012	-1,018	-0,130
2	5,92 ± 1,68			
Albúmina (g/dl)				
1	4,19 ± 0,25	0,000	0,135	0,328
2	4,01 ± 0,26			
Prealbúmina (mg/dl)				
1	33,74 ± 7,98	0,001	1,488	5,858
2	30,07 ± 7,90			
Transferrina (mg/dl)				
1	249,00 ± 45,77	0,001	10,719	38,986
2	232,34 ± 49,05			
LTI (kg)				
1	15,95 ± 2,66	0,000	3,098	4,654
2	12,39 ± 2,73			

Variable grupo	Media \pm Desviación Típica	p	IC al 95% para la diferencia	
			Inferior	Superior
FTI (kg)				
1	12,44 \pm 4,42	0,000	-4,974	-1,644
2	15,82 \pm 6,79			
% Grasa corporal				
1	31,25 \pm 8,33	0,000	-11,060	-5,596
2	38,97 \pm 10,54			
MCC (kg)				
1	26,38 \pm 7,22	0,000	3,147	10,837
2	18,25 \pm 6,50			
Grado de nutrición				
1	0,27 \pm 0,03	0,000	0,034	0,060
2	0,22 \pm 0,04			
AMB (cm²)				
1	57,12 \pm 12,13	0,000	5,317	13,756
2	50,58 \pm 13,25			
	Mediana \pm Rango intercuartil			
AGB (cm²)				
1	20,97 \pm (15,38 - 26,76)	0,023	-10,004	-0,747
2	25,73 \pm (19,05 - 41,97)			
IAM				
1	0,34 \pm (0,25 - 0,55)	0,000	-0,266	-0,084
2	0,49 \pm (0,40 - 0,52)			
CMB (cm²)				
1	26,19 (25,12 - 29,19)	0,000	1,311	3,314
2	24,56 (23,16 - 26,75)			

** p < 0,05

ANEXO 12. Tabla 31. Comparación de medias entre grupos definidos por presencia o no de más de tres factores de riesgo cardiovascular (n=155)

Grupo 1: Pacientes con menos de tres factores de riesgo cardiovascular (n=74)

Grupo 2: Pacientes con más de tres factores de riesgo cardiovascular (n=81)

Variable grupo	Media \pm Desviación Típica	p	IC al 95% para la diferencia	
			Inferior	Superior
8-oxo-dG (U/10⁶dG)				
1	6,11 \pm 1,49	0,010	-1,202	-0,190
2	6,87 \pm 1,69			
GSH (U/mg proteína)				
1	17,72 \pm 3,02	0,011	-1,048	-0,138
2	16,65 \pm 2,99			
MDA (nmol/mg prot)				
1	0,77 \pm 0,19	0,007	-0,152	-0,024
2	0,87 \pm 0,21			
GSSG (U/mg proteína)				
1	5,33 \pm 1,33	0,011	-1,048	-0,138
2	6,05 \pm 1,51			
GSSG/GSH				
1	31,78 \pm 12,52	0,033	-9,121	-1,022
2	37,68 \pm 12,76			
AF (grados)				
1	5,37 \pm 1,09	0,001	0,265	0,937
2	4,81 \pm 0,91			
	Mediana \pm Rango intercuartil			
IL-6 (pg/ml)				
1	6,88 (3,39 - 8,81)	0,047	-2,650	-0,020
2	7,96 (3,24 - 10,67)			
PCRus (mg/l)				
1	4,13 (1,5 - 5,55)	0,014	-9,121	-1,022
2	4,6 (2,2 - 8,3)			

** p < 0,05

ANEXO 13. Tabla 32. Comparación de medias entre grupos definidos por la presencia o no de diabetes en global (n=155)

Grupo 1: Pacientes no diabéticos (n=81)

Grupo 2: Pacientes diabéticos (n=74)

Variable grupo	Media ± Desviación Típica	p	IC al 95% para la diferencia	
			Inferior	Superior
IMC (kg/m²)				
1	28,20 ± 4,31	0,008	0,514	3,412
2	30,16 ± 4,78			
Perímetro abdominal (cm)				
1	100,95 ± 15,02	0,014	3,395	11,780
2	108,54 ± 10,68			
Prealbúmina (mg/dl)				
1	32,12 ± 7,48	0,036	-4,623	-0,158
2	29,73 ± 6,42			
	Mediana ± Rango intercuartil			
Glucosa (U/10⁶dG)				
1	100 (93,00 - 110,00)	0,000	30,168	52,497
2	139 (121,00 - 158,00)			
HbA1c (%)				
1	5,70 (5,40 - 6,00)	0,000	0,450	1,456
2	6,80 (6,00 - 7,50)			
Pliegue subescapular (mm)				
1	21,25 (14,10 - 26,80)	0,003	1,375	6,766
2	26,20 (18,80 - 32,60)			
CMB (cm²)				
1	25,76 (23,99 - 27,51)	0,037	0,066	2,173
2	26,18 (24,20 - 29,16)			
AMB (cm²)				
1	52,83 (45,83 - 60,25)	0,043	0,156	9,015
2	54,54 (46,63 - 67,67)			

** p < 0,05

ANEXO 14. Tabla 33. Comparación de medias entre grupos definidos por la presencia o no de diabetes por estadios.

Estadio 3A (n=37)

Grupo 1: Pacientes no diabéticos (n=17)

Grupo 2: Pacientes diabéticos (n=20)

Variable grupo	Media ± Desviación Típica	p	IC al 95% para la diferencia	
			Inferior	Superior
Prealbúmina (mg/dl)				
1	30,75 ± 5,22	0,041	-7,512	-0,173
2	27,94 ± 5,20			
	Mediana ± Rango intercuartil			
Glucosa (U/10⁶dG)				
1	100,50 (92,50 - 108,75)	0,000	21,706	65,069
2	137 (120,25 - 160,00)			
HbA1c (%)				
1	5,60 (5,35 - 5,70)	0,001	0,572	1,881
2	6,90 (5,80 - 7,63)			

** p < 0,05

Estadio 3B (n=47)

Grupo 1: Pacientes no diabéticos (n=26)

Grupo 2: Pacientes diabéticos (n=21)

Variable grupo	Media ± Desviación Típica	p	IC al 95% para la diferencia	
			Inferior	Superior
Perímetro abdominal (cm)				
1	100,76 ± 11,05	0,025	1,001	14,110
2	109,85 ± 12,37			
Prealbúmina (mg/dl)				
1	32,74 ± 6,37	0,006	-8,500	-1,533
2	28,06 ± 5,15			
	Mediana ± Rango intercuartil			
Glucosa (U/10⁶dG)				
1	103,43 (94,00 - 112,00)	0,000	29,373	78,668
2	141,50 (123,50 - 182,50)			

	Mediana ± Rango intercuartil			
HbA1c (%)				
1	5,70 (5,50 - 6,30)	0,001	0,858	1,965
2	7,10 (5,95 - 8,13)			
Pliegue subescapular (mm)				
1	20,80 (14,80 - 24,60)	0,047	-0,062	9,512
2	24,10 (17,60 - 35,90)			

** p < 0,05

Estadio 4 (n=47)

Grupo 1: Pacientes no diabéticos (n=24)

Grupo 2: Pacientes diabéticos (n=23)

Variable grupo	Media ± Desviación Típica	p	IC al 95% para la diferencia	
			Inferior	Superior
IMC (kg/m²)				
1	28,60 ± 4,01	0,025	0,360	5,092
2	30,94 ± 4,35			
Perímetro abdominal (cm)				
1	105,26 ± 10,52	0,042	0,220	12,163
2	111,13 ± 9,79			
	Mediana ± Rango intercuartil			
Glucosa (U/10⁶dG)				
1	100 (93,50 - 112,25)	0,010	7,370	49,621
2	139 (120,50 - 153,00)			
HbA1c (%)				
1	5,85 (5,53 - 6,00)	0,001	0,370	1,249
2	6,60 (6,25 - 7,15)			

** p < 0,05

Estadio 5 (n=24)

Grupo 1: Pacientes no diabéticos (n=14)

Grupo 2: Pacientes diabéticos (n=10)

Variable grupo	Media ± Desviación Típica	p	IC al 95% para la diferencia	
			Inferior	Superior
IMC (kg/m²)				
1	26,13 ± 4,73	0,034	0,354	8,303
2	31,64 ± 5,45			
Perímetro abdominal (cm)				
1	96,03 ± 11,44	0,001	7,530	26,848
2	113,22 ± 10,80			
8-oxo-dG (U/10⁶dG)				
1	6,97 ± 1,32	0,008	0,407	2,414
2	8,31 ± 1,09			
GSSG (U/mg proteína)				
1	6,38 ± 1,21	0,008	0,373	2,210
2	7,61 ± 1,00			
GSSG/GSH				
1	43,38 ± 11,98	0,050	-17,172	-0,155
2	51,65 ± 9,15			
MDA (nmol/mg prot)				
1	0,88 ± 0,16	0,008	0,051	0,306
2	1,05 ± 0,13			
	Mediana ± Rango intercuartil			
Glucosa (U/10⁶dG)				
1	91 (88,00 - 100,75)	0,000	22,631	55,797
2	140 (116,00 - 161,75)			
HbA1c (%)				
1	5,35 (5,10 - 5,68)	0,009	3,141	4,223
2	6,80 (5,68 - 7,18)			
Pliegue subescapular (mm)				
1	13,20 (12,05 - 23,55)	0,009	2,419	14,926
2	25,10 (18,95 - 31,35)			
Pliegue bicipital (mm)				
1	7,20 (4,95 - 11,10)	0,050	0,164	10,041
2	10,75 (12,90 - 19,35)			
Pliegue suprailiaco (cm)				
1	9,20 (6,15 - 14,10)	0,033	0,719	15,908
2	16,40 (8,20 - 33,20)			
AGB (cm²)				
1	15,61 (14,49 - 27,38)	0,045	0,295	23,064
2	26,23 (21,82 - 50,76)			

ANEXO 15. ÍNDICE FIGURAS

Figura 1. Causas de enfermedad renal primaria global. REER 2012.

Figura 2. Causas de enfermedad renal primaria por grupos de edad. REER 2013.

Figura 3. Factores de riesgo asociados a la aterosclerosis y la arterioesclerosis en la ERC.

Figura 4. Factores de riesgo asociados a la aterosclerosis y la arterioesclerosis en la ERC.

Figura 5. Modelo conceptual de las causas de DPE en la ERC e implicaciones clínicas directas.

Figura 6. Derivación gráfica del ángulo de fase y su relación con la resistencia (R), la reactancia (Xc) y la impedancia (Z).

Figura 7. Composición corporal Adaptado de Woodrow y cols.

Figura 8. Plicómetro homologado y cinta métrica utilizada en el estudio.

Figura 9. Imágenes explicativas de la toma de los pliegues cutáneos.

Figura 10. Bioimpedancia eléctrica.

Figura 11. Representación gráfica por estadios del porcentaje de pacientes con desnutrición severa (menor del percentil 25) para cada parámetro antropométrico.

Figura 12. Valores de albúmina por grupos.

Figura 13. Valores de prealbúmina por grupos.

Figura 14. Valores de transferrina por grupos.

Figura 15. Valor del ángulo de fase según estadio.

Figura 16. Correlación entre ángulo de fase y pliegue cutáneo tricípital.

Figura 17. Correlación entre ángulo de fase y área grasa del brazo.

Figura 18. Correlación entre ángulo de fase e índice adiposo-muscular.

Figura 19. Correlación entre ángulo de fase y circunferencia muscular del brazo.

Figura 20. Correlación entre ángulo de fase y área muscular del brazo.

Figura 21. Correlación entre ángulo de fase y albúmina.

Figura 22. Correlación entre ángulo de fase y prealbúmina.

Figura 23. Correlación entre ángulo de fase y transferrina.

Figura 24. Valor de MDA por estadios.

Figura 25. Valor de GSSG por estadios.

Figura 26. Valor del cociente GSSG/GSH por estadios.

Figura 27. Valor de 8-oxo-dG por estadios.

Figura 28. Valor de GSH por estadios.

Figura 29. Relación entre parámetro oxidante y antioxidante según estadio.

Figura 30. Correlación entre ángulo de fase y 8-oxo-dG.

Figura 31. Correlación entre ángulo de fase y glutatión oxidado.

Figura 32. Correlación entre ángulo de fase y cociente glutatión oxidado/glutatión reducido.

Figura 33. Correlación entre ángulo de fase y malondialdehído.

Figura 34. Representación gráfica de las medias obtenidas para cada valor con diferencia significativa en cada grupo.

ANEXO 16. ÍNDICE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de los estadios de la ERC según las guías K/DOQI 2012.

Tabla 2. Clasificación en categorías según albuminuria presente. Guías K/DOQI 2012.

Tabla 3. Causas de DPE en la ERC según ISRNM.

Tabla 4. Criterios diagnósticos del síndrome de desgaste proteico-energético según ISRNM.

Tabla 5. Fórmula CKD-EPI descrita por el grupo Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration.

Tabla 6. Criterios SEEDO Criterios SEEDO para definir la obesidad en grados según el índice de masa corporal (IMC) en adultos.

Tabla 7. Criterios SEEDO para definir los porcentajes normales de grasa corporal en hombres y mujeres.

Tabla 8. Datos demográficos por estadios.

Tabla 9. Nefropatía causal en global y según estadio.

Tabla 10. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular global y según estadio.

Tabla 11. Prevalencia de enfermedad cardiovascular global y por estadios.

Tabla 12. Perfil bioquímico básico de la población renal.

Tabla 13. Perfil bioquímico básico de la población renal por estadios.

Tabla 14. Resultados antropométricos de la población renal estudiada.

Tabla 15. Valores de albúmina y prealbúmina por estadios.

Tabla 16. Resultados de la composición corporal registrada por bioimpedancia en el grupo renal y los controles.

Tabla 17. Resultados de la composición corporal registrada por bioimpedancia por estadios.

Tabla 18. Valoración de parámetros oxidativos en la población renal global y controles.

Tabla 19. Valoración de parámetros oxidativos según estadio.

Tabla 20. Resultados de parámetros inflamatorios en población renal y controles.

Tabla 21. Valoración de parámetros inflamatorios según estadio.

Tabla 22. Parámetros antropométricos por estadios.

Tabla 23. Correlaciones entre los parámetros antropométricos. Coeficiente de correlación de Pearson (paramétricas) y ρ de Spearman (no paramétricas).

Tabla 24. Correlaciones entre los parámetros obtenidos por bioimpedancia. Coeficiente de correlación de Pearson.

Tabla 25. Correlaciones entre ángulo de fase y parámetros antropométricos. Coeficiente de correlación de Pearson (paramétricas) y ρ de Spearman (no paramétricas).

Tabla 26. Correlaciones entre los parámetros de estrés oxidativo. Coeficiente de correlación de Pearson.

Tabla 27. Correlaciones entre parámetros inflamatorios. ρ de Spearman.

Tabla 28. Correlaciones entre ángulo de fase y estrés oxidativo. Coeficiente de correlación de Pearson.

Tabla 29. Correlaciones entre ángulo de fase y parámetros inflamatorios. ρ de Spearman.

Tabla 30. Comparación de medias entre grupos definidos por presencia o no de ángulo de fase menor a 5,76 (n=155).

Tabla 31. Comparación de medias entre grupos definidos por presencia o no de más de tres factores de riesgo cardiovascular (n=155).

Tabla 32. Comparación de medias entre grupos definidos por la presencia o no de diabetes en globalq (n=155).

Tabla 33. Comparación de medias entre grupos definidos por la presencia o no de diabetes por estadios.

10.- Bibliografía

- ¹ K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis 39 (suppl 1): S1-266, 2002.
- ² Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2005; 67 (6): 2089-2100
- ³ Levey AS, Atkins R, Coresh J, et al. Chronic Kidney Disease as a global public health problem: approaches and initiatives: A position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. Kidney Int 2007; 72: 247-259.
- ⁴ Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int 2013; Suppl.3:1-150.
- ⁵ Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Chronic Kidney disease Epidemiology Collaboration: Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2006; 145 (4): 247-254.
- ⁶ Gracia S, Montañés R, Bover J, et al. Recommendations for the use of equations to estimate glomerular filtration rate in adults. Nefrología 2006; 26 (6): 658-665.
- ⁷ Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research and Epidemiology and Prevention. Circulation 2003; 108 (17): 2154-2169
- ⁸ Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National Heart, Lung and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Educational Program Committee: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. JAMA 2003; 289 (19): 2560-2572
- ⁹ Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. Ann Intern Med. 2009;150:604-612.
- ¹⁰ R. Montañés Bermúdez, J. Bover Sanjuán, A. Oliver Samper, et al. Valoración de la nueva ecuación CKDEPI para la estimación del filtrado glomerular. Nefrología 2010;30(2):185-94.
- ¹¹ Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. JAMA 2012;307(18):1941-1951.
- ¹² Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. Ann Intern Med 2012;157(7):471-481
- ¹³ Barsoum RS: Chronic kidney disease in the developing world. N Engl J Med 2006, 354:997-999.

- ¹⁴ Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC, Comstock GW, et al. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2934-2941.
- ¹⁵ Stevens PE, O'Donoghue DJ, De Lusignan S, et al. Chronic kidney disease management in the United Kingdom: NEOERICA project results. *Kidney Int*, 2007; 72, 92-99.
- ¹⁶ Lorenzo V, Perestelo L, Barroso M, et al. Economic evaluation of haemodialysis. Analysis of cost components based on patient specific data. *Nefrología* 2010; 30(4):403-412.
- ¹⁷ Otero A, de FA, Gayoso P, Garcia F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrología* 2010; 30(1):78-86.
- ¹⁸ Alcazar R, Egocheaga MI, Orte L, et al. [SEN-SEMFYC consensus document on chronic kidney disease]. *Nefrología* 2008; 28(3):273-282.
- ¹⁹ Martín de Francisco AL, De la Cruz JJ, Cases A, et al. Prevalence of kidney insufficiency in primary care population in Spain: EROCAP study. *Nefrología* 2007; 27(3):300-312.
- ²⁰ Martín de Francisco AL, Piñera C, Gago M, et al. Epidemiología de la enfermedad renal crónica en pacientes no nefrológicos. *Nefrología* 2009; 29(5):101-105.
- ²¹ [Http://www.registrorenal.es/](http://www.registrorenal.es/). REER: Registro Español de Enfermos Renales. 2014
- ²² Hemmelgarn BR, Zhang J, Manns BJ, et al. Progression of kidney dysfunction in the community-dwelling elderly. *Kidney Int* 2006; 69:2155-2161.
- ²³ Perneger TV, Brancati FL, Whelton PK, et al. End-stage renal disease attributable to diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1994; 121:912-918.
- ²⁴ [Http://www.registrorenal.es/](http://www.registrorenal.es/). REER: Registro Español de Enfermos Renales 2013.
- ²⁵ Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998;32 (Suppl 5):112-119.
- ²⁶ Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, et al. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance haemodialysis. *N Engl J Med* 1974;290:697-701.
- ²⁷ Vanholder R, Massy Z, Argiles A, et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1048-1056.
- ²⁸ Henry RM, Kostense PJ, Bos G, et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Kidney Int* 2002; 62:1402-1407.
- ²⁹ Shah DS, Polkinghorne KR, Pellicano R, et al. Are traditional risk factors valid for assessing cardiovascular risk in end-stage renal failure patients? *Nephrology* 2008;13:667-671
- ³⁰ Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296-1305.
- ³¹ Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, et al. Prognostic impact of the indexation of left ventricular mass in patients undergoing dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:2768-2774.
- ³² Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN, et al. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA* 2002; 287:1548-1555.

- ³³ U.S. Renal Data System: Comorbid conditions and correlations with mortality risk among 3,399 incident hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1992; 20:32–38.
- ³⁴ London GM, Parfrey PS. Cardiac disease in chronic uremia: pathogenesis. *Adv Ren Replace Ther* 1997; 4:194–211.
- ³⁵ McMahon LP, Roger SD, Levin A. Development, prevention, and potential reversal of left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1640–1647.
- ³⁶ Mc Alister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, et al. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004; 109:1004–1009.
- ³⁷ London GM, Marchais SJ, Guerin AP, et al. Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1713–1724.
- ³⁸ Safar ME, London GM, Plante GE. Arterial stiffness and kidney function. *Hypertension* 2004; 43: 163-168.
- ³⁹ Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H, et al. High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: an angiographic examination. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(4):1141-1148.
- ⁴⁰ Gregory L, Gregory W, Ward A. Arterial Wall Thickness Is Associated With Prevalent Cardiovascular Disease in Middle-Aged Adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 1995; 26: 386-391.
- ⁴¹ Mourad JJ, Pannier B, Blacher J, et al. Creatinine clearance, pulse wave velocity, carotid compliance and essential hypertension. *Kidney Int* 2001; 59:1834–1841.
- ⁴² Wu M, Rementer C, Giachelli CM. Vascular calcification: an update on mechanisms and challenges in treatment. *Calcified Tissue International* 2013; 93 (4): 365–373.
- ⁴³ Lau J, Ix JH. Clinical detection, risk factors, and cardiovascular consequences of medial arterial calcification. *The Scientific World Journal a pattern of vascular injury associated with aberrant mineral metabolism. Seminars in Nephrology* 2013; 33 (2): 93–105.
- ⁴⁴ Schwarz U, Buzello M, Ritz E, et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15: 218–223.
- ⁴⁵ Leskinen Y, Lehtimäki T, Loimaala A, et al. Carotid atherosclerosis in chronic renal failure—the central role of increased plaque burden. *Atherosclerosis* 2003; 171: 295–302.
- ⁴⁶ Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 2012; 380:807–814.
- ⁴⁷ US Renal Data System (USRDS). Annual Data Report: Volume 1: Chronic Kidney Disease in the United States. Cardiovascular disease in patients with CKD. 2014.
- ⁴⁸ Arroyo D, Betriu A, Martínez-Alonso M, et al. Observational multicenter study to evaluate the prevalence and prognosis of subclinical atheromatosis in a Spanish chronic kidney disease cohort: baseline data from the NEFRONA study. *BMC Nephrology* 2014, 15:168.

- ⁴⁹ Saltzman AJ, Stone GW, Claessen BE, et al. Long-term impact of chronic kidney disease in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:1011–1019.
- ⁵⁰ Kumai Y, Kamouchi M, Hata J, et al. Proteinuria and clinical outcomes after ischemic stroke. *Neurology* 2012; 78:1909–1915.
- ⁵¹ Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* 1998; 339:799–805.
- ⁵² Kuo-Cheng L, Chia-Chao W, Jen-Fen Ye, et al. Vascular Calcification and Renal Bone Disorders. *The Scientific World Journal* 2014; 26: 22-32
- ⁵³ Edwards NC, Steeds RP, Ferro CJ, et al. The treatment of coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *QJM* 2006; 99:723–736.
- ⁵⁴ Blacher J, Pannier B, Guerin AP, et al. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 1998; 32:570–574.
- ⁵⁵ Edwards NC, Ferro CJ, Townend JN, et al. Aortic distensibility and arterial-ventricular coupling in early chronic kidney disease: a pattern resembling heart failure with preserved ejection fraction. *Heart* 2008; 94:1038–1043.
- ⁵⁶ O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension* 2005; 46:200–204.
- ⁵⁷ Saeki A, Recchia F, Kass DA. Systolic flow augmentation in hearts ejecting into a model of stiff aging vasculature. Influence on myocardial perfusion-demand balance. *Circ Res* 1995; 76:132–141.
- ⁵⁸ Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke* 2001; 32:454–460.
- ⁵⁹ Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension. A systematic review. *Hypertension* 2009; 54:1328–1336.
- ⁶⁰ Chade AR, Lerman A, Lerman LO. Kidney in early atherosclerosis. *Hypertension* 2005; 45: 1042-109.
- ⁶¹ Marin R, Fernández Vega F, Gorostidi M, et al. Blood Pressure Control in patients with chronic renal insufficiency in Spain: a cross sectional study. *Hypertension* 2006; 24: 395-402.
- ⁶² Rajagopalan S, Kurz S, Munzen T, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest* 1996; 97: 1916-1923.
- ⁶³ Zhou MS, Jaimes EA, Raj L. Atorvastatin prevents end-organ injury in salt –sensitive hypertension: role of eNOS and oxidative stress. *Hypertension* 2004; 44: 186-190.
- ⁶⁴ Grote K, Flach I, Luchtefeld M, et al. Mechanical stretch enhances mRNA expression and proenzyme release of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) via NADPH oxidase-derived reactive oxygen species. *Circ Res* 2003; 92: 80-86.

- ⁶⁵ Martínez-Castelao A, de Álvaro F, Górriz JL. Epidemiology of diabetic nephropathy in Spain. *Kidney Int* 2005; 99: 20-24.
- ⁶⁶ Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effects of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (The INTERHEART Study): case-control study. *Lancet* 2004; 362: 937-952.
- ⁶⁷ Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Metaanalysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141: 421-431.
- ⁶⁸ Lee SH, Bae JS, Park SH; et al. Expression of TGF- β induced matrix protein betaig h-3 is up regulated in the diabetic rat kidney in human proximal tubular epithelial cells treated with high glucose. *Kidney Int* 2003; 64: 1012-1021.
- ⁶⁹ Scout RW. Diabetes and atherosclerosis. *Biomed Pharmacother* 1993; 47:1-2.
- ⁷⁰ Knott HM, Brown BE, Davies MJ; et al. Glycation and glycooxidation of low-density lipoproteins by glucose and low molecular mass aldehydes. Formation of modified and oxidized particles. *Eur J Biochem* 2003; 270: 3572-3582.
- ⁷¹ Ishimura E, Shoji T, Emoto M, et al. Renal insufficiency accelerates atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Kid Disease* 2001; 38: 186-190.
- ⁷² Sahadevan M, Kasiske B. Hyperlipidemia in kidney disease: causes and consequences. *Curr Opinion Nephrol* 2002; 11: 323-329.
- ⁷³ Saki A, Goldberg IJ. Lipoprotein lipase release from MCF-1 beta adipocytes. Effects of trygliceride rich lipoprotein and lipolysis products. *J Biol Chem* 1992; 267: 15198-15204.
- ⁷⁴ Lambert G, Sakai N, Abisman, et al. Analysis of glomeruloesclerosis in lecithin cholesterol acyltransferase deficient mice. *J Biol Chem* 2001; 276: 15090-15098.
- ⁷⁵ Magil AB: Interstitial foam cells and oxidized lipoprotein in human glomerular disease. *Mod Pathol* 1999; 12: 33-40.
- ⁷⁶ Keane WF, O'Donnell MP, Kasiske BL, et al. Oxidative modification of low density lipoproteins by mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 187-194.
- ⁷⁷ Atchley DJ, Lopes Virilla MF; Zheng D, et al. Oxidized LDL antioxidantized LDL complexes and diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2002; 45: 1562-1571.
- ⁷⁸ Chade AR, Rodríguez-Porcel AM, Grande JP, et al. Distint renal injury in early atherosclerosis and renovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 1165-1171.
- ⁷⁹ Chade AR, Best PJ, Rodríguez-Porcel AM, et al. Endothelin-1 receptor blockade prevents renal injury in experimental hypercholesterolemia. *Kidney Int* 2003; 64: 962-969.
- ⁸⁰ Bentley MD, Rodríguez- Porcel M, Lerman A, et al. Enhance renal cortical vascularization in experimental hypercholesterolemia pigs. *J AM Soc Nephrol* 2004; 15: 1816-1825.
- ⁸¹ Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, et al. Predictors of the progression of renal disease study. *Kidney Int* 1997; 51: 1908-1919.

- ⁸² Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Holland, Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681.
- ⁸³ Baigent C, Landray M.J, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2011; 377: 2181 – 2192.
- ⁸⁴ Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. AURORA Study Group: Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360:1395–1407.
- ⁸⁵ Praga M. Obesity: a neglected culprit in renal disease. *Nephrol Dial Trasplant* 2002; 17: 1157-1159.
- ⁸⁶ Henegar JR, Bigler SA, Hnenegar LK, et al. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1211-1217.
- ⁸⁷ De Jong PE, Verhave JC, Pinto-Siestma SJ, et al. Obesity and target organ damage: the kidney. In *Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(4): 21-24.
- ⁸⁸ Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, et al. Is obesity a major cause of chronic kidney disease?. *Ad renal Replan Ther* 2004; 11:41-54.
- ⁸⁹ Iseki K, Ikemiya Y, Finjo K, et al. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 2004; 65: 1870-1878.
- ⁹⁰ Eckel RH, Barouch WW, Ershow AG. Report of the national heart, lung and blood Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease Working group on the pathophysiology of obesity associated cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 105: 2923-29238.
- ⁹¹ Stengel B, Tarver-Carr ME, Power NR, et al. Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. *Epidemiology* 2003; 14: 479-487 Stengel B, Tarver-Carr ME, Power NR, et al. Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. *Epidemiology* 2003; 14: 479-487.
- ⁹² Shinohara K, Shoji T, Emoto M, et al. Insulin resistance as an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *J Amsoc Nephrol* 2002; 13:1894–1900.
- ⁹³ Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Amsoc Nephrol* 2002; 13:134–141.
- ⁹⁴ Molina A. Metabolic syndrome and kidney disease. *Rev Med Clin condes* 2010; 21(4): 553-560.
- ⁹⁵ Costa LA, canana LH, Lisboa HR, Tres GS, gross JL. Aggregation of features of the metabolic syndrome is associated with increased prevalence of chronic complications in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21:252-255.
- ⁹⁶ Foley RN, Herzog CA, Collins AJ. Smoking and Cardiovascular outcomes in dialysis patients: the United States Renal Data System Wave 2 study. *Kidney Int* 2003; 63: 1462 -1467.
- ⁹⁷ Kasiske BL, Klinger D. Cigarette smoking in renal trasplants recipients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 753-759.

- ⁹⁸ Muntner P, He J, Astor B, Folsom A, Coresh J. Traditional and non-traditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 529-538.
- ⁹⁹ Ritz E, Benck U, Franek E, Keller C et al. Effects of smoking on renal hemodynamics in healthy volunteers and in patients with glomerular disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 9:1798-804.
- ¹⁰⁰ McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin* 2004; 20:1501–1510.
- ¹⁰¹ Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *N Engl J Med* 2007; 357: 1316–1325.
- ¹⁰² Grune T, Sommerburg O, Siems WG. Oxidative stress in anaemia. *Clin Nephrol* 2000; 53: 18–22.
- ¹⁰³ Ganz T. Molecular pathogenesis of anemia of chronic disease. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46(5):554-557
- ¹⁰⁴ Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, et al. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004;306:2090-2093.
- ¹⁰⁵ Erslev AJ. Erythropoietin. *N Engl J Med* 1991; 324:1339.
- ¹⁰⁶ Winkler AS, Marsden J, Chaudhuri KR, Hambley H, Watkins PJ. Erythropoietin depletion and anaemia in diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16: 813-819.
- ¹⁰⁷ Levin A, Thompson CR, Ethier J, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999; 34 (1):125-134.
- ¹⁰⁸ Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, et al. Serial change in echocardiographic parameters and cardiac failure in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 912-16.
- ¹⁰⁹ Collins AJ, Li S, Ma JZ, et al. Cardiovascular disease in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 26-29.
- ¹¹⁰ Fink J, Blahut S, Reddy M, et al. Use of erythropoietin before the initiation of dialysis and its impact on mortality. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 348-355.
- ¹¹¹ Xue JL, St Peter WL, Ebben JP, et al. Anemia treatment in the pre-ESRD period and associated mortality in elderly patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1153-1161.
- ¹¹² Hayashi T, Suzuki A, Shoji T, et al. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 2000; 35: 250-256.
- ¹¹³ Besarab A, Bolton WK, Nissenson AR, et al. The Normal Haematocrit Trial in dialysis patients with cardiac disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2043-2044.
- ¹¹⁴ Singh AK, Szczec L, Tang KL, et al; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-2098.
- ¹¹⁵ McMurray JJ, et al. Predictors of fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and anemia: an analysis of the Trial to Reduce cardiovascular Events with Aranesp (darbepoetin-alfa) Therapy (TREAT). *Am Heart J*. 2011 Oct; 162(4):748-755.

- ¹¹⁶ Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Grupo de Trabajo para el Tratamiento de la Hipertensión Arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Guías de práctica clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial 2007. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:968-994.
- ¹¹⁷ London GM. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin Dial* 2003; 16: 85-94.
- ¹¹⁸ Tyralla K, Amann K. Morphology of the heart and arteries in renal failure. *Kidney Int* 2003; 63(84):80-83.
- ¹¹⁹ Roig E, Betriu A, Castaner A, et al. Disabling angina pectoris with normal coronary arteries in patients undergoing long-term hemodialysis. *Am J Med* 1981; 71:431-434.
- ¹²⁰ Mall G, Huther W, Schneider J, et al. Diffuse intermyocardiocytic fibrosis in uremic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5:39-44.
- ¹²¹ Paoletti E, Specchia C, Di Maio G, et al. The worsening of left ventricular hypertrophy is the strongest predictor of sudden cardiac death in haemodialysis patients: a 10 year survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: 1829-1834.
- ¹²² McMahon LP, Roger SD, Levin A, for the Slimheart Investigators group. Development, prevention, and potential reversal of left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease 2004. *J Am Soc Nephrol* 15: 1640-1647.
- ¹²³ Huting J, Kramer W, Schütterle G, Wizemann V. Analysis of left ventricular changes associated with chronic hemodialysis. *Nephron* 1998;49: 284-290.
- ¹²⁴ Rigatto C, Foley RN, Kent GM, et al. Long-term changes in left ventricular hypertrophy after renal transplantation. *Transplantation* 2000; 70:570-575.
- ¹²⁵ Brahimi M, Dahan M, Dabire H, et al. Impact of pulse pressure on degree of cardiac hypertrophy in patients with chronic uremia. *J Hypertens* 2000; 18: 1645-1650.
- ¹²⁶ Nitta K, Akiba T, Uchida K, et al. Left ventricular hypertrophy is associated with arterial stiffness and vascular calcification. *Hypertens Res* 2004. 27: 47-52.
- ¹²⁷ Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, et al. Left ventricular hypertrophy and nocturnal hypoxemia in hemodialysis patients. *J Hypertens* 2001; 19:287-293.
- ¹²⁸ De Zeeuw D. Albuminuria: A target for treatment of type 2 diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 2007; 27: 70-74.
- ¹²⁹ Halbesma N, Kuiken D-S, Brastma AH, et al. Macroalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individual at risk for accelerated GFR loss in population screening. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2582-2590.
- ¹³⁰ Hillege HL, Fidler V, Diercks GFH, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation*. 2002;106:1777-1782.

- ¹³¹ Klausen KP, Scharling H, Jensen JS. Very low level of microalbuminuria is associated with increased risk of death in subjects with cardiovascular or cerebrovascular diseases. *J Intern Med.* 2006;260:231-237.
- ¹³² Gerstein HC, Mann JFE, Qilong Y, et al. Albuminuria and cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and non-diabetic individuals. *JAMA.* 2001;286:421-446.
- ¹³³ Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for end point reduction in hypertension study. *Hypertension.* 2005;45:198-202.
- ¹³⁴ Stenvinkel P: Endothelial dysfunction and inflammation. Is there a link? *Nephrol Dial Trasplant* 2001; 16: 1968-1971.
- ¹³⁵ Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049-1057.
- ¹³⁶ Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2015-2022.
- ¹³⁷ Arnadottir M, Hultberg B, Nilsson-Ehle P, et al. The effect of reduced glomerular filtration rate on plasma total homocysteine concentration. *Scand J Clin Lab Invest* 1996; 56: 41-46.
- ¹³⁸ Wollesen F, Brattstrom L, Refsum H, et al. Plasma total homocysteine and cysteine in relation to glomerular filtration rate in diabetes mellitus. *Kidney Int.* 1999; 55: 1028-1035.
- ¹³⁹ Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049-1057.
- ¹⁴⁰ Harker LA, Ross R, Slichter SJ, et al. Homocystine-induced arteriosclerosis. The role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest* 1976; 58: 731-741.
- ¹⁴¹ Heinecke JW, Rosen H, Suzuki LA, et al. The role of sulfur-containing amino acids in superoxide production and modification of low density lipoprotein by arterial smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1987; 262: 10098-10103.
- ¹⁴² Lentz SR, Sadler JE. Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine. *J Clin Invest* 1991; 88: 1906-1914.
- ¹⁴³ Schiffrin EL, Touyz RM. From bedside to bench to bedside: role of renin-angiotensin-aldosterone system in remodeling of resistance arteries in hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004; 287:435-446.
- ¹⁴⁴ Navar LG, Harrison-Bernard LM, Nishiyama A, et al. Regulation of intrarenal angiotensin II in hypertension. *Hypertension.* 2002; 39:316-322.
- ¹⁴⁵ Dikow R, Zeier M, Ritz E. Pathophysiology of cardiovascular disease and renal failure. *Cardiol Clin.* 2005;23: 311-317.

- ¹⁴⁶ White HD. Should all patients with coronary disease receive angiotensin-converting-enzyme inhibitors? *Lancet*. 2003; 362: 755-757.
- ¹⁴⁷ Asselbergs FW, Van Gilst WH. Angiotensin converting enzyme inhibition in cardiovascular risk populations: a practical approach to identify the patient who will benefit most. *Curr Opin Cardiol* 2007;22: 267-272.
- ¹⁴⁸ Shanahan C.M, M. H. Crouthamel, Kapustin A. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. *Circulation Research* 2011; 109 (6): 697–711.
- ¹⁴⁹ Frye M.A, Melton III M. J, Bryant S.C. et al. Osteoporosis and calcification of the aorta. *Bone and Mineral* 1992; 19: 185–194.
- ¹⁵⁰ Cannata-Andia J.B, Rodríguez-García M, Carrillo-López N, Naves-Díaz M, et al. Vascular calcifications: pathogenesis, management, and impact on clinical outcomes. *Journal of the American Society of Nephrology* 2006; 17: 267–273.
- ¹⁵¹ Cannata-Andia J.B, Roman-García P, and Hruska K. The connections between vascular calcification and bone health. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2011; 26:3429– 3436.
- ¹⁵² Figueiredo C. P, Rajamannan N.M, Lopes J.B, et al. Serum phosphate and hip bone mineral density as additional factors for high vascular calcification scores in a community-dwelling: the Sao Paulo Ageing & Health Study (SPAH). *Bone* 2013; 52: 354–359.
- ¹⁵³ Ix J. H, Katz R, Kestenbaum B.R, et al. Fibroblast growth factor-23 and death, heart failure, and cardiovascular events in community-living individuals: CHS (Cardiovascular Health Study). *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 60: 200–207.
- ¹⁵⁴ Isakova T, Wahl P, Vargas G.S, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 79: 1370–1378.
- ¹⁵⁵ Perwad F, Zhang M. Y, Tenenhouse H.S, et al. Fibroblast growth factor 23 impairs phosphorus and vitamin D metabolism in vivo and suppresses 25-hydroxyvitamin D-1 α - hydroxylase expression in vitro. *American Journal of Physiology Renal Physiology* 2007: 293: 1577–1583.
- ¹⁵⁶ Wesseling-Perry K. and Jüppner H. The osteocyte in CKD: new concepts regarding the role of FGF23 in mineral metabolism and systemic complications. *Bone* 2013; 54. 222–229.
- ¹⁵⁷ Reynolds J.L, Joannides A.J, Skepper J.N, et al. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrology* 2004; 15: 2857–2867.
- ¹⁵⁸ Jono S, McKee C.E, Shioi A, et al. Phosphate regulation of vascular smoothmuscle cell calcification. *Circulation Research* 2000; 87: 10–17.
- ¹⁵⁹ Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni m, slatopolsky E. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 429-436.
- ¹⁶⁰ Giachelli C.M. Vascular calcification mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2959-2964.
- ¹⁶¹ Shanahan CM. Vascular calcification. *Current Opin nephrol Hypertens* 2005; 14: 361-367.

- ¹⁶² Lomashvili K.A, Wang X, Wallin R, et al. Matrix Gla protein metabolism in vascular smooth muscle and role in uremic vascular calcification. *J Biol Chemistry* 2011; 286: 28715–28722.
- ¹⁶³ Leonard O, Spaak J, Goldsmith D. Regression of vascular calcification in chronic kidney disease—feasible or fantasy? A review of the clinical evidence. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2013; 76: 560–572.
- ¹⁶⁴ Reynolds J.L, Skepper J.N, McNair R, et al. Multifunctional roles for serum protein fetuin-a in inhibition of human vascular smooth muscle cell calcification. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2920–2930.
- ¹⁶⁵ Stenvinkel P, Wang K, Qureshi A.R, 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.
- ¹⁶⁶ Lomashvili K.A, Khawandi W, O'Neill W.C. Reduced plasma pyrophosphate levels in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 2495–2500.
- ¹⁶⁷ Schlieper G, Aretz A, Verberckmoes S.C, et al. Ultrastructural analysis of vascular calcifications in uremia. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 689–696.
- ¹⁶⁸ Goodman WG, London G, Amann K, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease. *AM J Kidney Dis* 2004; 43: 572-579.
- ¹⁶⁹ Coen G, Ballanti P, Mantella D, et al. Bone turnover, osteopenia and vascular calcifications in hemodialysis patients. A histomorphometric and multislice CT study. *Am J Nephrol* 2009; 29: 145–152.
- ¹⁷⁰ Gracioli F.G, Neves K.R, dos Reis L.M, et al. Phosphorus overload and PTH induce aortic expression of Runx2 in experimental uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1416–1421.
- ¹⁷¹ Mombouli J.V, Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31: 61-74.
- ¹⁷² Bolton C.H, Downs L.G, Victory J.G, et al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1189-1197.
- ¹⁷³ Borawski J, Naumik B, Pawlak K, et al. Endothelial dysfunction marker von Willebrand factor antigen in haemodialysis patients: associations with pre-dialysis blood pressure and the acute phase response. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1442-1447.
- ¹⁷⁴ O'Byrne D, Devaraj S, Islam K.N, et al. Low-density lipoprotein (LDL)-induced monocyte- endothelial cell adhesion, soluble cell adhesion molecules, and autoantibodies to oxidized-LDL in chronic renal failure patients on dialysis therapy. *Metabolism* 2001; 50: 207-215.
- ¹⁷⁵ Thambyrajah L, Landray M, McGlynn F, et al. Abnormalities of endothelial function in patients with predialysis. *Heart* 2000; 83: 205-209.
- ¹⁷⁶ Annuk M, Lind L, Linde T, Fellström B. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in renal failure in humans. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 302-306.
- ¹⁷⁷ Kielstein JT, Zocalli C. Asymmetric dimethylarginine: A cardiovascular risk factor and a uremic toxin coming of age. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 186-202.
- ¹⁷⁸ Zocalli C, Mass R, Cutrupi S, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) response to inflammation in acute infection. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 801-806.

- ¹⁷⁹ Ravani P, Tripepi G, Malberti F, et al: Asymmetrical dimethylarginine predicts progression to dialysis and death in patients with chronic kidney disease: a competing risks modeling approach. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2449-2455.
- ¹⁸⁰ Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104: 191-196.
- ¹⁸¹ Pannier B, Guerin P, Marchais SJ, et al. Postischemic vasodilation, endothelial activation and cardiovascular remodeling in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000; 57: 1091-1099.
- ¹⁸² 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.
- ¹⁸³ Sela S, Shurtz-Swirski R, Cohen-Mazor M, et al. Primed peripheral polymorphonuclear leukocyte: a culprit underlying chronic low-grade inflammation and systemic oxidative stress in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3184-319.
- ¹⁸⁴ Muntner P, Hamm L.L, Kusek J.W, et al. The prevalence of non-traditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004; 140: 9-17.
- ¹⁸⁵ Oberg BP, McMenamin E, Lucas F, et al. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 65: 1009-1016.
- ¹⁸⁶ Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Barany P, et al. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in ESRD patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(3): 1212-1218.
- ¹⁸⁷ Busch M, Franke S, Muller A, Wolf M, et al. Potential cardiovascular risk factors in chronic kidney disease: AGEs, total homocysteine and metabolites and C-reactive protein. *Kidney Int* 2004; 66: 338-347.
- ¹⁸⁸ Kaysen GA, Eisenrich JP. Characteristics and effects of inflammation in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2003;16: 438-460.
- ¹⁸⁹ López-Gómez JM, Pérez Flores I, Jofré R, et al. The presence of a failed kidney transplant in patients returning to hemodialysis is associated with a chronic inflammatory state and erythropoietic resistance. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2494-2501.
- ¹⁹⁰ Varaganam 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.
- ¹⁹¹ Tatematsu S, Wakino S, Kanda T, et al. Role of nitric oxide-producing and-degrading pathways in coronary endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 741-749.
- ¹⁹² Pawlak K, Naumnik B, Brzosko S, et al. Oxidative stress - a link between endothelial injury, coagulation activation, and atherosclerosis in haemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2004; 24:154-161.
- ¹⁹³ Leskinen Y, Groundstroem K, Virtanen V, et al. Risk factors for aortic atherosclerosis determined by transesophageal echocardiography in patients with CRF. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:277-285.
- ¹⁹⁴ Knight E.L, Rimm E.B, Pai JK, et al. Kidney dysfunction, inflammation, and coronary events: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1897-1903.

- ¹⁹⁵ Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson R.J, 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.
- ¹⁹⁶ Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, et al. The elephant in uremia: Oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002; 62: 1524-1538.
- ¹⁹⁷ Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal failure: could it be treated? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(supl 8): 33-38.
- ¹⁹⁸ Pieczek SR, Neustadt J. Mitochondrial dysfunction and molecular pathways of disease. *Exp Mol Pathol* 2007; 83: 84–92.
- ¹⁹⁹ Portaluppi F, Boari B, Manfredini R. Oxidative stress in essential hypertension. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 1695–1698.
- ²⁰⁰ Andrew PJ, Mayer B. Enzymatic function of nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 521–531.
- ²⁰¹ Blokhina O, Virolainen E, Fagerstedt KV. Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress: a review. *Ann Bot (Lond)* 2003; 91:179–194.
- ²⁰² Dobashi K, Ghosh B, Orak JK et al. Kidney ischemia-reperfusion: modulation of antioxidant defenses. *Mol Cell Biochem* 2000; 205: 1–11.
- ²⁰³ Karamouzis I, Sarafidis PA, Karamouzis M et al. Increase in oxidative stress but not in antioxidant capacity with advancing stages of chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2008; 28: 397–404.
- ²⁰⁴ Ferretti G, Bacchetti T, Masciangelo S et al. Lipid peroxidation in hemodialysis patients: effect of vitamin C supplementation. *Clin Biochem* 2008; 41: 381–386.
- ²⁰⁵ Terawaki K, Yoshimura K, Hasegawa T et al. Oxidative stress is enhanced in correlation with renal dysfunction: examination with the redox state of albumin. *Kidney Int* 2004; 66: 1989–1993.
- ²⁰⁶ Vanholder R et al. Review on uremic toxins: classification, concentration , and interindividual variability. *Kidney Int* 2003; (5):1934-1943.
- ²⁰⁷ Diepeveen SH, Wetzels JF, Bilo HJ, et al. Cholesterol in end-stage renal disease: the good, the bad or the ugly? *Neth J Med* 2008; 66: 53–61.
- ²⁰⁸ Haffner SM. Clinical relevance of the oxidative stress concept. *Metabolism* 2000; 49(Suppl 1): 30–34.
- ²⁰⁹ Lahera V, Goicoechea M, de Vinuesa SG, et al. Oxidative stress in uremia: the role of anemia correction. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(Suppl 3):174–177.
- ²¹⁰ Fortuno A, Beloqui O, San Jose G, et al. Increased phagocytic nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase-dependent superoxide production in patients with early chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2005; 99: 71–75.
- ²¹¹ Castilla P, Da'valos A, Teruel JL, et al. Comparative effects of dietary supplementation with red grape juice and vitamin E on production of superoxide by circulating neutrophil NADPH oxidase in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1053–1061.
- ²¹² Perianayagam MC, Liangos O, Kolyada AY, et al. NADPH oxidase p22phox and catalase gene variants are associated with biomarkers of oxidative stress and adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 255–263.

- ²¹³ 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.
- ²¹⁴ 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: 354–355.
- ²¹⁵ Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, et al. Beyond cholesterol: Modifications of low-density lipoprotein increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320: 915-924.
- ²¹⁶ Westhuyzen J, Saltissi D, Healy H. Oxidation of low density lipoprotein in hemodialysis patients: effect of dialysis and comparison with matched controls. *Atherosclerosis* 1997; 129: 199–205.
- ²¹⁷ Heinecke JW. Mass spectrometric quantification of amino acid oxidation products in protein: Insights into pathways that promote LDL-oxidation in the human artery wall. *FASEB J* 1999; 13: 1113- 1120.
- ²¹⁸ Bronw DW, Giles WH, Croft JB. White blood cell count: An independent predictor of coronary heart disease mortality among a national cohort. *J Clin Epidemiol* 2001; 54:316-322.
- ²¹⁹ Bergt C, Pennathur S, Fu X, Byun J, et al. The myeloperoxidase product hypochlorous acid oxidizes HDL in the human artery wall and impairs ABCA1- dependent cholesterol transport. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004, 31; 101(35):13032-13037.
- ²²⁰ Shao B, Heinecke JW. HDL, lipid peroxidation and atherosclerosis. *J Lipid Res* 2009; 50: 599-601.
- ²²¹ 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; 73:391-398.
- ²²² Gracia-Iguacel C., González-Parra E, Barril-Cuadrado G, et al. Definiendo el síndrome de desgaste proteico energético en la enfermedad renal crónica: prevalencia e implicaciones clínicas. *Nefrología* 2014; 34(4):507-519.
- ²²³ 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.
- ²²⁴ Carrero JJ, Chmielewski M, Axelsson J, et al. Muscle atrophy, inflammation and clinical outcome in incident and prevalent dialysis patients. *Clin Nutr* 2008;27:557-564.
- ²²⁵ Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R, Fouque D, et al. Metabolic acidosis and malnutrition–inflammation complex syndrome in chronic renal failure. *Semin Dial* 2004;17:455-465.
- ²²⁶ Ros S, Carrero JJ. Endocrine alterations and cardiovascular risk in CKD: is there a link? *Nefrología* 2013;33:181-187.
- ²²⁷ Carrero JJ, Park SH, Axelsson J, Lindholm B, et al. Cytokines, atherogenesis, and hypercatabolism in chronic kidney disease: a dreadful triad. *Semin Dial* 2009;22:381-386.
- ²²⁸ Mitch WE. Proteolytic mechanisms, not malnutrition, cause loss of muscle mass in kidney failure. *J Ren Nutr* 2006;16:208-211
- ²²⁹ Ikizler TA, Flakoll PJ, Parker RA, et al. Amino acid and albumin losses during hemodialysis. *Kidney Int* 1994;46:830-837.
- ²³⁰ Jacobs LH, Van de Kerckhof JJ, Mingels AM, et al. Inflammation, overhydration and cardiac biomarkers in haemodialysis patients: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:243-248.

- ²³¹ Leinig CE, Moraes T, Ribeiro S, Riella, et al. Predictive value of malnutrition markers for mortality in peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr* 2011;21:176-183.
- ²³² Lorenzo V, de Bonis E, Hernández D, et al. Desnutrición calórica-proteica en hemodiálisis crónica. Utilidad y limitaciones de la tasa de catabolismo proteico. *Nefrología* 1994;14(Suppl 2):119-125
- ²³³ Marcén R, Gámez C, y el grupo de Estudio Cooperativo de Nutrición en Hemodiálisis. Estudio cooperativo de nutrición en hemodiálisis V: Tablas de parámetros antropométricos de una población en hemodiálisis. *Nefrología* 1994;14(2):60-63.
- ²³⁴ Gracia-Iguacel C, González-Parra E, Pérez-Gómez MV, et al. Prevalence of protein-energy wasting syndrome and its association with mortality in haemodialysis patients in a centre in Spain. *Nefrología* 2013;33:495-505.
- ²³⁵ Ruperto López M, Barril Cuadrado G, Lorenzo Sellares V. Guía de Nutrición en Enfermedad Renal Crónica Avanzada (ERCA). *Nefrología* 2008;28 (3):79-86.
- ²³⁶ Kalantar-Zadeh K, Ikizler A, Block G, et al. Malnutrition-Inflammation Complex Syndrome in Dialysis Patients: Causes and Consequences. *American Journal of Kidney Diseases* 2003 November; 42 (5): 864-881.
- ²³⁷ Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease—what have we learned in 10 years? *Semin Dial.* 2010;23:498-509.
- ²³⁸ Delano MJ, Moldawer LL. The origins of cachexia in acute and chronic inflammatory diseases. *Nutr Clin Pract.* 2006;21:68-81.
- ²³⁹ Meuwese CL, Stenvinkel P, Dekker FW, et al. Monitoring of inflammation in patients on dialysis: forewarned is forearmed. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7:166-176.
- ²⁴⁰ Boivin MA, Battah SI, Dominic EA, et al. Activation of caspase-3 in the skeletal muscle during haemodialysis. *Eur J Clin Invest.* 2010;40:903-910.
- ²⁴¹ Hu Z, Wang H, Lee IH, Du J, et al. Endogenous glucocorticoids and impaired insulin signaling are both required to stimulate muscle wasting under pathophysiological conditions in mice. *J Clin Invest.* 2009;119:3059-3069.
- ²⁴² Kaysen GA, Greene T, Daugirdas JT, et al. Longitudinal and cross-sectional effects of C-reactive protein, equilibrated normalized protein catabolic rate, and serum bicarbonate on creatinine and albumin levels in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:1200-1211.
- ²⁴³ Myron Johnson A, Merlini G, Sheldon J, et al. Clinical indications for plasma protein assays: transthyretin (prealbumin) in inflammation and malnutrition. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45:419-426.
- ²⁴⁴ Finn PF, Dice JF. Proteolytic and lipolytic responses to starvation. *Nutrition.* 2006;22:830-844.
- ²⁴⁵ Chmielewski M, Carrero JJ, Qureshi AR, et al. Temporal discrepancies in the association between the apoB/apoA-I ratio and mortality in incident dialysis patients. *J Intern Med* 2009;265:708-16.
- ²⁴⁶ 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.

- ²⁴⁷ Cabezas-Rodriguez I, Carrero JJ, Zoccali C, et al. Influence of body mass index on the association of weight changes with mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1725-1733.
- ²⁴⁸ Cordeiro AC, Qureshi AR, Lindholm B, et al. Visceral fat and coronary artery calcification in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28 (4):152-159.
- ²⁴⁹ Carrero JJ, Cordeiro AC, Lindholm B, et al. The emerging pleiotrophic role of adipokines in the uremic phenotype. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:37-42.
- ²⁵⁰ Gracia-Iguacel C, Qureshi AR, Avesani CM, et al. Subclinical versus overt obesity in dialysis patients: more than meets the eye. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28 (4):175-181.
- ²⁵¹ 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.
- ²⁵² Schneiderman J, Simon AJ, Schroeter MR, et al. Leptin receptor is elevated in carotid plaques from neurologically symptomatic patients and positively correlated with augmented macrophage density. *J Vasc Surg* 2008;48:1146-1155.
- ²⁵³ Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M, et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation* 2007; 115:972-980.
- ²⁵⁴ Ramkumar N, Pappas LM, Beddhu S. Effect of body size and body composition on survival in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2005; 25:461-469.
- ²⁵⁵ Huang CX, Tighiouart H, Beddhu S, et al. Both low muscle mass and low fat are associated with higher all-cause mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2010; 77:624- 629.
- ²⁵⁶ Kalantar-Zadeh K, Streja E, Molnar MZ, et al. Mortality prediction by surrogates of body composition: an examination of the obesity paradox in hemodialysis patients using composite ranking score analysis. *Am J Epidemiol* 2012; 175:793-803.
- ²⁵⁷ Dalrymple LS, Go AS. Epidemiology of acute infections among patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1487-1493.
- ²⁵⁸ Allon M, Depner TA, Radeva, et al.; HEMO Study Group. Impact of dialysis dose and membrane on infection-related hospitalization and death: results of the HEMO Study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1863-1870.
- ²⁵⁹ 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; 20:224-234.
- ²⁶⁰ Vanholder R, Dell'Aquila R, Jacobs V, et al. Depressed phagocytosis in hemodialyzed patients: in vivo and in vitro mechanisms. *Nephron* 1993;63:409-415
- ²⁶¹ Hulswé KW, van Acker BA, von Meyenfeldt MF, et al. Nutritional depletion and dietary manipulation: effects on the immune response. *World J Surg* 1999;23:536-544.

- ²⁶² Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, McAllister CJ, et al. Hepatitis C virus and death risk in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1584-1593.
- ²⁶³ Borrego Utiel FJ, Segura Torres P, Pérez del Barrio MP, et al. Influencia de las patologías relacionadas con el ingreso hospitalario sobre el estado nutricional de los pacientes en hemodiálisis. *Nefrología* 2011;31:471-483.
- ²⁶⁴ García de Lorenzo A, Álvarez Hernández J, Planas M, et al. Multidisciplinary consensus work-team on the approach to hospital malnutrition in Spain. Multidisciplinary consensus on the approach to hospital malnutrition in Spain. *Nutr Hosp* 2011;26:701-710.
- ²⁶⁵ Feroze U, Noori N, Kovesdy CP, et al. Quality-of-life and mortality in hemodialysis patients: roles of race and nutritional status. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:1100-1111.
- ²⁶⁶ Mazairac AH, de Wit GA, Penne EL, et al. Protein-energy nutritional status and kidney disease-specific quality of life in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2011; 21:376-386.
- ²⁶⁷ Feroze U, Martin D, Kalantar-Zadeh K, et al. Anxiety and depression in maintenance dialysis patients: preliminary data of a cross-sectional study and brief literature review. *J Ren Nutr* 2012; 22:207-210.
- ²⁶⁸ Kalantar-Zadeh K, Abbott KC, Kronenberg F, et al. Epidemiology of dialysis patients and heart failure patients. *Semin Nephrol* 2006;26:118-133.
- ²⁶⁹ Dong J, Li Y, Xu Y, Xu R. Daily protein intake and survival in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:3715-3721.
- ²⁷⁰ Kalousová M, Kubena AA, Kostířová M, et al. Lower retinol levels as an independent predictor of mortality in long-term hemodialysis patients: a prospective observational cohort study. *Am J Kidney Dis* 2010; 56:513-521.
- ²⁷¹ Westenfeld R, Krueger T, Schlieper G, et al. Effect of vitamin K2 supplementation on functional vitamin K deficiency in hemodialysis patients: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2012; 59:186-195.
- ²⁷² Keys A. Will you starve that they be better fed? Brochure dated May 27, 1944.
- ²⁷³ Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, Kuwae N. Revisiting mortality predictability of serum albumin in the dialysis population: time dependency, longitudinal changes and population-attributable fraction. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 2:1880-1888.
- ²⁷⁴ Drechsler C, Grootendorst DC, Pilz S, et al. Wasting and sudden cardiac death in hemodialysis patients: a post hoc analysis of 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie). *Am J Kidney Dis* 2011; 58:599-607.
- ²⁷⁵ Enia G, Panuccio V, Cutrupi S, et al. Subclinical hypothyroidism is linked to micro-inflammation and predicts death in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:538-544.
- ²⁷⁶ Meuwese CL, Dekker FW, Lindholm B, et al. Baseline levels and trimestral variation of triiodothyronine and thyroxine and their association with mortality in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:131-138.
- ²⁷⁷ Carrero JJ, Stenvinkel P. The vulnerable man: impact of testosterone deficiency on the uraemic phenotype. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:4030-4041.

- ²⁷⁸ Cigarrán S, Pousa M, Castro MJ, et al. Endogenous testosterone, muscle strength, and fat-free mass in men with chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2013; 23:89-95.
- ²⁷⁹ Cameron N. Reliability. In *The Measurement of Human Growth*. Croom. Helm. London & Sydney.1984;pp. 101-112.
- ²⁸⁰ Alastrué A, Sitges Sena A, Jaurrieta E y Sitges Creus A: Valoración de parámetros antropométricos en nuestra población. *Medi Clinic (Barc)* 1982, 78:407-415
- ²⁸¹ Alastrué A, Rull I,Camps C, et al. Nuevas normas y consejos en la valoración de los parámetros antropométricos en nuestra población: índice adiposo-muscular, índices ponderales y tablas de percentiles de los datos antropométricos útiles en una valoración nutricional. *Medi Clinic (Barc)* 1988; 91:223-236
- ²⁸² Esquiús M, Schwartz S, López Hellín J, et al. Parámetros antropométricos de referencia de la población anciana. *Med Clin (Barc)* 1993; 100: 692-698.
- ²⁸³ Montiel A, Iborra C, Birkhoiz H, et al. Medida de la grasa subcutánea en la valoración nutricional del paciente con IRC: comparación de protocolos. Libro de comunicaciones del XXIII Congreso de la Sociedad Española de Enfermería Nefrológica. Sevilla, 1998; 190-194.
- ²⁸⁴ Martínez U, Civera M. Protocolo diagnóstico de la malnutrición. *Medicine* 2002; 8: 4717-9.
- ²⁸⁵ Kweitel S. IMC: herramienta poco útil para determinar el peso útil de un deportista. *Revista Internacional de Medicina y Ciencias de la Actividad Física y el Deporte* 2007; 7: 274-89.
- ²⁸⁶ Acosta Escribano J. Valoración del Estado Nutricional en el paciente grave. *Intensivos* 2008
- ²⁸⁷ Chertow GM, Ackert K, Lew NL, et al. Prealbumin is as albumin in the nutritional assessment of hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58(6): 2512-7.
- ²⁸⁸ Planas M, Pérez-Portabella C, Virgili N. Valoración del estado nutricional en el adulto. En: Gil Hernández A, editores. 2 ed. *Tratado de Nutrición*. Madrid: Panamericana; 2010:117-147.
- ²⁸⁹ Ravasco P, Anderson H, Mardones F, et al. Métodos de valoración del estado nutricional. *Nutr Hosp* 2010;(3)25:57-66
- ²⁹⁰ Alvero-Cruz JR, Cabañas MD, Herrero de Lucas A, et al. Protocolo de valoración de la composición corporal para el reconocimiento médico-deportivo. Documento de Consenso del Grupo Español de Cineantropometría (GREC) de la Federación Española de Medicina del Deporte (FEMEDE). AMD. 2010; 139: 330-344.
- ²⁹¹ Salvador G, Palma I, Puchal A, et al. Entrevista dietética: herramientas útiles para la recogida de datos. *Rev Med Univ Navarra* 2006; 50: 46-55.
- ²⁹² Urteaga C, Pinheiro A, Atalah E. Comparación de los resultados de dos métodos de encuestas alimentarias. *ALAN* 2003; 53: 172-7.
- ²⁹³ Humphreys J, de la Maza P, Hirsch S, Barrera G, et al. Muscle strength as a predictor of loss of functional status in hospitalized patients. *Nutrition* 2002; 18: 616-20.
- ²⁹⁴ Guigoz Y. The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature—What does it tell us? *J Nutr Health Aging* 2006;10: 466-85.

- ²⁹⁵ Cuervo M, García A, Ansorena D, et al. Nutritional assessment interpretation on 22 007 Spanish communitydwelling elders through the Mini Nutritional Assessment test. *Public Health Nutr* 2008; 16: 1-9.
- ²⁹⁶ Fouque D, Vennegoor M, Weer P.T. EBPG Guideline on Nutrition. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (2): 45-87.
- ²⁹⁷ National kidney Foundation. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Clinical Practice Guidelines for Nutritionin Chronic Renal Failure.I. Adult guidelines. B. Advanced chronic renal failure without dialysis. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (2): 56-65.
- ²⁹⁸ Cusumano A, Lombardo M, Milano C, et al. Estado nutricional en hemodiálisis crónica. *Medicina* 1996; 56:643-649.
- ²⁹⁹ Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, et al. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1251-1263.
- ³⁰⁰ Kyle U, Bosaeus I De Lorenzo A, et al. Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis. part I: review of principles and methods. *Clinical Nutrition* (2004) 23, 1226–1243
- ³⁰¹ Barbosa-Silva MCG et al. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr* 2005, 82:49-52
- ³⁰² Sheunemann L, Wazlawik E, Trindade EBSM. Aplicação do ângulo de fase na prática clínica nutricional. *Rev Bras Nutr Clín* 2008, 23(4):292-297.
- ³⁰³ Chertow GM, Lowrie EG, Willmore DW et al. Nutritional assesment with bioelectrical impedance analysis in maintenance hemodialysis patients. *J AM Soc Nephrol* 1995; 6: 75-81
- ³⁰⁴ Kyle UG, Genton L, Slosman DO, Pichard C. Fat-free and fat mass percentiles in 5225 healthy subjects aged 15 to 98 years. *Nutrition*. 2001;17:534–541.
- ³⁰⁵ Anja Bosy-Westphal, et al. Phase Angle From Bioelectrical Impedance Analysis: Population Reference Values by Age, Sex, and Body Mass Index. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006 30: 309.
- ³⁰⁶ Kyle UG, Genon L, Karsegard VL, et al. Percentiles (10, 25, 75 and 90th) for phase angle (PhA), determined by bioelectrical impedance analysis (BIA) in 2740 healthy adults aged 20–75 yr [abstract]. *Clin Nutr*. 2004;23:758
- ³⁰⁷ Schwenk A, Beisenherz A, Romer K, et al. Phase angle from bioelectrical impedance analysis remains an independent predictive marker in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:496
- ³⁰⁸ Digant Gupta, Christopher G Lis, et al. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in breast cancer. *BMC Cancer* 2008, 8-249.
- ³⁰⁹ Digant Gupta, Christopher G Lis, et al. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2009, 9:37
- ³¹⁰ Mushnick R, Fein PA, Mittman N, et al. Relationship of bioelectrical impedance parameters to nutrition and survival in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int Suppl*. 2003;87:53–56

- ³¹¹ Schwenk A, Ward LC, Elia M, et al. Bioelectrical impedance analysis predicts outcome in patients with suspected bacteremia. *Infection*. 1998;26:277–282.
- ³¹² Moissl UM, Wabel P, Chamney PW, et al. Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. *Physiol Meas* 27: 921–933. 2006
- ³¹³ Woodrow G, Devine Y, Cullen M, et al. Application of bioelectrical impedance to clinical assessment of body composition in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2007;27(5):496-502.
- ³¹⁴ Jacobs LH, van de Kerkhof JJ, Mingels AM, et al. Inflammation, overhydration and cardiac biomarkers in haemodialysis patients: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(1):243-8.
- ³¹⁵ Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, Kovesdy CP, et al. Fluid retention is associated with cardiovascular mortality in patients undergoing long-term hemodialysis. *Circulation* 2009;119(5):671-9.
- ³¹⁶ Cohn SH, Vaswani AN, Yasumura S, et al. Assessment of cellular mass and lean body mass by noninvasive nuclear techniques. *J Lab Clin Med* 1985;105(3):305-11.
- ³¹⁷ Earthman C, Traughber D, Dobratz J, et al. Bioimpedance spectroscopy for clinical assessment of fluid distribution and body cell mass. *Nutr Clin Pract* 2007;22(4):389-405
- ³¹⁸ Fiorotto ML, Cochran WJ, Funk RC, et al. Total body electrical conductivity measurements: effects of body composition and geometry. *Am J Physiol* 1987; 252: 794-R800
- ³¹⁹ Kehayias JJ, Valtueña S. Neutron activation analysis determination of body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999; 2: 453-463
- ³²⁰ Méndez J, Lukaski HC. Variability of body density in ambulatory subjects measured at different days. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 78-81.
- ³²¹ Garrow JS, Stally S, Diethelm R, et al. A new method for measuring the body density of obese adults. *Br J Nutr* 1979; 42: 173-183.
- ³²² Michael GJ, Henderson CJ. Monte Carlo modeling of an extended DXA technique. *Physics Med Biol* 1998; 43: 2583-2596.
- ³²³ Ellis KJ. Human body composition: In vivo methods. *Physiol Rev* 2000; 80: 649-680
- ³²⁴ Ross RJ, Rissanen H, Pedwell J, et al. Influence of diet and exercise on skeletal muscle and visceral adipose tissue in men. *J Appl Physiol* 1996; 81: 2445-2455
- ³²⁵ Despres JP, Ross R, Lemieux S. Imaging techniques applied to the measurement of human body composition. En: Roche AF, Heymsfield SB, Lohman TG (eds.). *Human body composition*. Champaign, IL: Human kinetics; 1996. p. 149-166
- ³²⁶ Seidell JC, Bakker CJ, Van der Kooy K. Imaging techniques for measuring adipose-tissue distribution—a comparison between computed tomography and 1.5-T magnetic resonance. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 953-957
- ³²⁷ De Backer G, Ambrosionie E, Borch-Johnsen K. the European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention. *European Heart Journal* 2003;24:1601-1610.

- ³²⁸ Jordi Salas-Salvadó, Miguel A. Rubio, Montserrat Barbany, et al. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2007;128(5):184-196.
- ³²⁹ Ursula G. Kyle, Claude Pichard, et al. Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis. part I: review of principles and methods. *Clinical Nutrition* (2004) 23, 1226–1243.
- ³³⁰ Llamas L, Baldomero V, Iglesias ML. Valores del ángulo de fase por bioimpedancia eléctrica; estado nutricional y valor pronóstico. *Nutr Hosp.* 2013;28(2):286-295.
- ³³¹ Boyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. *Scan J Clin Lab Invest* 1968; 21: 77-89.
- ³³² Muñiz P, Valls V, Perez-Broseta C, Iradi A, et al. The role of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in rifamycin-induced DNA damage. *Free Radic Biol Med* 1995;18:747-755.
- ³³³ Ursini F, M. Maiorino, et al. Diversity of glutathion peroxidases. *Methods Enzymol* 1995; 252: 38-53.
- ³³⁴ Espinosa O, Jiménez-Almazan J, Chaves FJ, et al. Urinary 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine (8-oxo-dG), a reliable oxidative stress marker in hipertensión. *Free Radic Res* 2007; 41: 546-554.
- ³³⁵ Navarro, J., E. Obrador, et al. "Blood glutathione as an index of radiation-induced oxidative stress in mice and humans." *FreeRadic Biol Med*1997; 22(7): 1203-1209.
- ³³⁶ Halliwell B and Gutteridge MC. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J* .1984; 219: 1-14.
- ³³⁷ Higuchi M and F Yoshida. Lowry determination of protein in the presence of sulphhydryl compounds or other reducing agents. *Anal Biochem* 1977 (77): 542-547.
- ³³⁸ Frenkel K, Zhong H, Wei J, et al. Solomon: Quantitative high-performance liquid chromatography analysis of DNA oxidized in vitro and in vivo. *Anal. Biochem.* 1991; 196: 126–136.
- ³³⁹ Weiner D, Tighiouart H, Amin M, et al. Chronic Kidney Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Pooled Analysis of Community-Based Studies. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1307–1315.
- ³⁴⁰ Cases A, González-Juanatey J, Conthe P, et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease in Patients With or at a High Risk of Cardiovascular Disease. *Rev Esp Cardiol.* 2010; 63:225-228
- ³⁴¹ Henning B F, Riezler R, Tepel M, et al. Evidence of altered homocysteine metabolism in chronic renal failure. *Nephron* 1999; 83:314-322.
- ³⁴² Ducloux D, Motte G, Challier B, et al. Serum total homocysteine and cardiovascular disease occurrence in chronic, stable renal transplant recipients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 134-137.
- ³⁴³ Miller J W, Green R, Ramos M I, et al. Homocysteine and cognitive function in the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 441-447.
- ³⁴⁴ Francis M.E, Eggers P.W, Hostetter T.H, et al. Association between serum homocysteine and markers of impaired kidney function in adults in the United States. *Kidney Int* 2004; 66: 303-312.

- ³⁴⁵ Friedman A.N, Bostom A.G, Selhub J, et al. The kidney and homocysteine metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 81-89.
- ³⁴⁶ Keith D, Nichols G, Gullion C, et al. Longitudinal Follow-up and Outcomes Among a Population With Chronic Kidney Disease in a Large Managed Care Organization. *Arch Intern Med*; 2004; 164: 659-663.
- ³⁴⁷ Barbosa F, Guerrero M.A, Martín JL. Obesidad y supervivencia a los 5 años en pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada. *Rev Soc Esp Enferm Nefrol* 2007; 10(3): 234-238.
- ³⁴⁸ Burton J.O, Gray L.J, Webb D.R, et al. Association of anthropometric obesity measures with chronic kidney disease risk in a non-diabetic patient population. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1860-1866.
- ³⁴⁹ Caravaca F, Arrobas M, Pizarro J.L, et al. Uraemic symptoms, nutritional status and renal function in pre-dialysis end-stage renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 16: 776-782, 2001.
- ³⁵⁰ Guarnieri G, Antonione R, Biolo G: Mechanisms of malnutrition in uremia. *J Renal Nutr* 2003; 13(2):153-157.
- ³⁵¹ Lou L.M, Gota R, Álvarez R, et al. Parámetros nutricionales de los pacientes diabéticos en hemodiálisis. *Nefrología* 1995; 15: 385-386.
- ³⁵² García M.L, Arranz I, Roldán M.A, et al. Valoración del estado nutricional de los pacientes en nuestra unidad de hemodiálisis. Prevalencia de malnutrición. *Rev Soc Esp Enferm Nefrol* 1999; 5: 27-30.
- ³⁵³ Gómez Macías, J. Valoración del estado nutricional de pacientes mayores de 65 años en tratamiento sustitutivo en una unidad de diálisis. *Rev Soc Esp Enferm Nefrol* 2006; 9 (2): 84-90.
- ³⁵⁴ Soares V, Avelar I.S, Andrade S.R, et al. Composición corporal de pacientes renales crónicos en hemodiálisis: antropometría y análisis vectorial por impedancia bioeléctrica. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* 2013;21(6):1240-1247.
- ³⁵⁵ Manzano J.M, Nieto M.D, Sánchez MC. Parámetros antropométricos más idóneos para valorar el estado nutricional de los pacientes con insuficiencia renal crónica, tratados con hemodiálisis en los centros periféricos. *Rev Soc Esp Enferm Nefrol* 2003; (6) 3: 6-15.
- ³⁵⁶ Kopple JD, Greene T, Chumlea WC, et al. Relationship between nutritional status and GFR: results from the MDRD study. *Kidney Int.* 2000; 57:1688-1703.
- ³⁵⁷ Fouque D, Wang P, Laville M, et al. Low protein diets delay end-stage renal disease in non-diabetic adults with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.*2000; 15:1986-1992.
- ³⁵⁸ Chan MKJ, Batterham M, Tapsell L. Malnutrition (subjective global assessment) scores and serum albumin levels, but not body mass index values, at initiation of dialysis are independent predictors of mortality: A 10-year clinical cohort study. *J Ren Nutr* 2012; 22: 547-557.
- ³⁵⁹ Luczak M, Formanowicz D, Pawliczak E, et al. Chronic kidney disease-related atherosclerosis - proteomic studies of blood plasma. *Proteome Sci* 2011; 13:9-25.
- ³⁶⁰ Herselman M, Esau N, Kruger J.M, et al. Relationship between serum protein and mortality in adults on long-term hemodialysis: exhaustive review and meta-analysis. *Nutrition* 2010, 26(1):10-32.
- ³⁶¹ Espinosa Cuevas M.A, Miranda Alatríste P.V. Evaluación del estado de nutrición en el paciente nefrópata. *Nutrición Clínica* 2003;6(3):237-251.

- ³⁶² Kalantar-Zadeh K, Abbott KC, Salahudeen AK, et al. Survival advantage of obesity in dialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 543–554.
- ³⁶³ Mekki K, Remaoun M, Belleville J, et al. Hemodialysis duration impairs food intake and nutritional parameters in chronic kidney disease patients. *Int Urol Nephrol*. 2012 Feb;44(1):237-244.
- ³⁶⁴ Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Wu DY et al. Associations of body fat and its changes over time with quality of life and prospective mortality in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 202–210.
- ³⁶⁵ Johansen K.L, Kaysen GA, Young BS et al. Longitudinal study of nutritional status, body composition, and physical function in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 842–846.
- ³⁶⁶ Fernández Castillo R, Fernández Gallegos R. Evolución del estado nutricional en pacientes en hemodiálisis durante cuatro años de seguimiento. *ALAN* 2011; 61(4): 376-381.
- ³⁶⁷ Quero Alfonso A, Fernández Castillo R, Fernández Gallegos R, et al. Estudio de la albúmina sérica y del índice de masa corporal como marcadores nutricionales en pacientes en hemodiálisis. *Nutr Hosp*. 2015;31(3):1317-1322.
- ³⁶⁸ Kopple J.D, Greene T, Chumlea W.C, et al. Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: results from the MDRD study. *Kidney Int* 57(4):1688-1703, 2000.
- ³⁶⁹ Schmidt R..J, Pellegrino B, MacKaya K, et al. Prevalence and Predictive Value of Hypoalbuminemia in Appalachians With Chronic Kidney Disease. *World J Nephrol Urol* 2012;1(1):8-15.
- ³⁷⁰ Chan M, Kelly J, Batterham M, et al. A high prevalence of abnormal nutrition parameters found in predialysis endstage kidney disease: is it a result of uremia or poor eating habits?. *Journal of Renal Nutrition* 2014; 24 (5): 292-302.
- ³⁷¹ Neyra NR, Hakim RM, Shyr Y, et al. Serum transferrin and serum prealbumin are early predictors of serum albumin in chronic hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2000; 10(4):184- 190.
- ³⁷² Kalantar-Zadeh K, Kleiner M, Dunne E, et al. Total iron-binding capacity estimated transferrin correlates with the nutritional subjective global assessment in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:263-272.
- ³⁷³ M. Sathishbabu M, Suresh S. A study on correlation of serum prealbumin with other biochemical parameters of malnutrition in hemodialysis patient *Int J Biol Med Res*. 2012; 3(1):1410-1412.
- ³⁷⁴ Myron Johnson A, Merlini G, Sheldon J, et al. Indicaciones clínicas para los ensayos de proteínas plasmáticas: transtiretina (prealbúmina) en inflamación y desnutrición. *Federación Internacional de Química Clínica y Laboratorio Clínico (IFCC) Comité en Proteínas Plasmáticas (C-PP) de la División Científica de la IFCC. Acta Bioquím Clín Latinoam* 2008; 42 (2): 279-288.
- ³⁷⁵ Cano N. Metabolism and clinical interest of serum transthyretin (prealbumin) in dialysispatients. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40(12): 1313-1319.
- ³⁷⁶ Hoffer E.C, Meador C.K, Simpson D.C, et al. Correlation of Whole-body impedance with total body water volume. *J. Appl. Physiol*. 1969;27: 531 -534.
- ³⁷⁷ Dumler F, Kilates C. Prospective nutritional surveillance using bioelectrical impedance in chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr* 2005; 15:148-151.

- ³⁷⁸ Pillon L, Piccoli A, Lowrie EG, et al. Vector length as a proxy for the adequacy of ultrafiltration in hemodialysis. *Kidney Int* 2004;66(3):1266-1271.
- ³⁷⁹ Piccoli A, Rossi B, Pillon L, et al. A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: The RXc graph. *Kidney Int* 1994; 46:534-539.
- ³⁸⁰ Pupim LCB, Ribeiro CB, Kent P, et al. Atualização em diálise: Uso da bioimpedância elétrica em pacientes em diálise. *J Bras Nefrol* 2000; 22:249-256.
- ³⁸¹ Piccoli A, Rossi B, Pillon L. Is 50 kHz the optimal frequency in routine estimation of body water by bioelectrical impedance analysis? *Am J Clin Nutr* 1992;56:1069.
- ³⁸² Oliveira C.M, Kubrusly M, Mota R.S, et al. The phase angle and body cell mass as markers of nutritional status in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2010; 20: 314-320.
- ³⁸³ Paglialonga F, Edefonti A. Nutrition assessment and management in children on peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24: 721-730.
- ³⁸⁴ Nagano M, Suita S, Yamanouchi T. The validity of bioelectrical impedance phase angle for nutritional assessment in children. *J Pediatr Surg.* 2000; 35: 1035-1039.
- ³⁸⁵ Barbosa-Silva MCG, Barros AJD. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: A new perspective in its use beyond body composition equations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8:311-317.
- ³⁸⁶ Selberg O, Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol* 2002; 86(6): 509-516.
- ³⁸⁷ Gupta D, Lis C.G, Dahlk SL, et al. The relationship between bioelectrical impedance phase angle and subjective global assessment in advanced colorectal cancer. *Nutr J* 2008; 7: 19.
- ³⁸⁸ Gupta D, Lis CG, Dahlk SL, et al. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in advanced pancreatic cancer. *Br J Nutr* 2004; 92 (6): 957-962.
- ³⁸⁹ Krause L, Becker M.O, Brueckner C.S, et al. Nutritional status as marker for disease activity and severity predicting mortality in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (11):1951-1957.
- ³⁹⁰ Colín-Ramírez E, Castillo-Martínez L, Orea-Tejeda A, et al. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic marker in chronic heart failure. *Nutrition* 2012; 28(9):901-905.
- ³⁹¹ Scheunemann L, Wazlawik E, Bastos JL, et al. Agreement and association between the phase angle and parameters of nutritional status assessment in surgical patients. *Nutr Hosp* 2011; 26 (3): 480-487.
- ³⁹² Beberashvili I, Azar A, Sinuani I, et al Longitudinal changes in bioimpedance phase angle reflect inverse changes in serum IL-6 levels in maintenance hemodialysis patients. *Nutrition.* 2014;30(3):297-304.
- ³⁹³ De Araujo Antunes A, Vannini FD, de Arruda Silveira LV, et al. Associations between bioelectrical impedance parameters and cardiovascular events in chronicdialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2013; 45(5):1397-1403.

- ³⁹⁴ Abad S, Sotomayor G, Vega A, et al. The phase angle of the electrical impedance is a predictor of long-term survival in dialysis patients. *Nefrologia*. 2011;31(6):670-676.
- ³⁹⁵ Beberashvili I, Azar A, Sinuani I, et al. Bioimpedance phase angle predicts muscle function, quality of life and clinical outcome in maintenance hemodialysis patients. *Eur J Clin Nutr*. 2014; 68(6):683-689.
- ³⁹⁶ Ruperto M, Sánchez-Muniz F.J, Barril G. Predictors of protein-energy wasting in haemodialysis patients: a cross-sectional study. *J Hum Nutr Diet* 2014 Sep 25. doi: 10.1111/jhn.12276
- ³⁹⁷ Moissl U, Wabel P, Chamney PW, et al. Validation of a bioimpedance spectroscopy method for the assessment of fat free mass. *NDT plus* 2008; 2:215.
- ³⁹⁸ Passauer J, Petrov H, Schleser A, et al. Evaluation of clinical dry weight assessment in haemodialysis patients using bioimpedance spectroscopy: a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:545-551.
- ³⁹⁹ Wabel P, Chamney P, Moissl U, et al. Importance of Whole-Body bioimpedance Spectroscopy for the Management of Fluid Balance. *Blood Purification* 2009; 27:75-80.
- ⁴⁰⁰ O'Sullivan AJ, Lawson JA, Chan M, et al. Body composition and energy metabolism in chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39:369-375.
- ⁴⁰¹ Bellizzi V, Scalfi L, Terracciano V, et al. Early Changes in Bioelectrical Estimates of Body Composition in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1481–1487.
- ⁴⁰² Cupisti A, Licitra R, Chisari C, et al. Skeletal muscle and nutritional assessment in chronic renal failure patients on a protein-restricted diet. *J Intern Med* 2004; 255: 115– 124.
- ⁴⁰³ Guerrero Riscos A. Nutrición y diálisis adecuada en diálisis peritoneal. *Enfermería nefrológica* 1999; 5: 6-17.
- ⁴⁰⁴ Montiel Castillo A, Iborra Moltó C, Birkhoiz H, et al. Medida de la grasa subcutánea en la valoración nutricional del paciente con IRC: comparación de protocolos. Libro de comunicaciones del XXIII Congreso de la Sociedad Española de Enfermería Nefrológica. Sevilla, 1998; 190-194.
- ⁴⁰⁵ Roberts SB, Dallal GE. The new childhood growth charts. *Nutr Rev*. 2001; 59: 31-6.
- ⁴⁰⁶ Kalantar-Zadeh K, Stenvinkel P, Pillon L, et al. Inflammation and Nutrition in Renal Insufficiency. *Advances in Renal Replacement Therapy* 2003 July; 10 (3): 155-169.
- ⁴⁰⁷ Fiedler R, Jehle PM, Osten B, et al. Clinical nutrition scores are superior for the prognosis of haemodialysis patients compared to lab markers and bioelectrical impedance. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3812-3817.
- ⁴⁰⁸ Yuste C, Abad S, Vega A, et al. Valoración del estado nutricional en pacientes en hemodiálisis. *Nefrologia* 2013;33(2):243-249.
- ⁴⁰⁹ Norman K, Stobäus N, Zoicher D, et al. Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer. *Am J Clin Nutr* 2010;92(3): 612-619.
- ⁴¹⁰ Dittmar M. Reliability and variability of bioimpedance measures in normal adults: effects of age, gender, and body mass. *Am J Phys Anthropol* 2003;122(4): 361-370.

- ⁴¹¹ Norman K, Smoliner C, Valentini L, et al. Is bioelectrical impedance vector analysis of value in the elderly with malnutrition and impaired functionality? *Nutrition*. 2007; 23:564-569.
- ⁴¹² Gunn S.M, Halbert J.A, Giles LC, et al. Bioelectrical phase angle values in a clinical sample of ambulatory rehabilitation patients. *Dyn Med* 2008;7: 14.
- ⁴¹³ Zamojska S, Szklarek M, Niewodniczy M, et al. Correlates of habitual physical activity in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(5): 1323-1327.
- ⁴¹⁴ Dorna Mde S, Costa NA, Oliveira EP, et al. Association between phase angle, anthropometric measurements, and lipid profile in HCV-infected patients. *Clinics* 2013;68(12): 1555-1558.
- ⁴¹⁵ Peres WA, Lento DF, Baluz K, Ramalho A. Phase angle as a nutritional evaluation tool in all stages of chronic liver disease. *Nutr Hosp* 2012;27(6): 2072-2078.
- ⁴¹⁶ Araujo A, Alves Pereira AP, Geraix J, et al. Nutritional assessment of hospitalized HIV-infected patients by the phase angle z-score measurement. *Nutr Hosp* 2012;27(3): 771-774.
- ⁴¹⁷ De Lima R.R, Porto Sabino C, Galvão I, et al. Ángulo de fase como indicador del estado nutricional y pronóstico en pacientes críticos. *Nutr Hosp*. 2015;31(3):1278-1285.
- ⁴¹⁸ Bosy-Westphal A, Danielzik S, Dörhöfer R.P, et al. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006;30(4): 309-316.
- ⁴¹⁹ Apostolou A, Printza N, Karagiozoglou-Lampoudi T, et al. Nutrition assessment of children with advanced stages of chronic kidney disease-A single center study. *HIPPOKRATIA* 2014, 18, 3: 212-216.
- ⁴²⁰ Caravaca F, Martínez del Viejo C, Villa J, et al. Estimación del estado de hidratación mediante bioimpedancia espectroscópica multifrecuencia en la enfermedad renal crónica avanzada. *Nefrología* 2011;31(5):537-544.
- ⁴²¹ Wang J, Pierson R.N. Disparate hydration of adipose and lean tissue require a new model for body water distribution in man. *J Nutr* 1976;106(12): 1687-1693.
- ⁴²² Chertow G, Kelly A, Nancy L, et al. Prealbumin is as important as albumin in the nutritional assessment of hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000;58: 2512-2517.
- ⁴²³ Pupim LB¹, Kent P, Caglar K, et al. Improvement in nutritional parameters after initiation of chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2002; 40(1):143-151.
- ⁴²⁴ Asensi M. Sáez Tormo G. Puig-Perellada P. Parámetros indicativos del estrés oxidativo. In: Radicales libres y estrés oxidativo en Biomedicina. Importancia y utilidad de los antioxidantes en la prevención de los procesos fisiopatológicos relacionados.. 1999; 103-110.
- ⁴²⁵ Gwinner W. and Grone H-J. Role of reactive oxygen species in glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2000 ; 15: 1127-1132.
- ⁴²⁶ Rodríguez Puyol D, Duque I, Arribas I, et al. Papel de los radicales libres en la fisiopatología renal. *Nefrología* 1995 ; XV (S) 1:49-54.
- ⁴²⁷ Feletou M, Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder (The Wiggers Award Lecture). *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(3):985-1002.

- ⁴²⁸ Schleicher E, Friess U. Oxidative stress, AGE, and atherosclerosis. *Kidney Int.* 2007;72:17-26.
- ⁴²⁹ Pumpin LB, Himmelfarb J, McMonagle E, et al. Influence of initiation of maintenance hemodialysis on biomarkers of inflammation and oxidative stress. *Kidney Int* 2004; 65:2371-2379.
- ⁴³⁰ Costa-Hong V1, Aparecido L, Jorgetti V, et al. Estrés Oxidativo y Disfunción Endotelial en la Enfermedad Renal Crónica. *Arq Bras Cardiol* 2009;92(5):398-403.
- ⁴³¹ Heredia D, Fernández D, Alfonso J, et al. El estrés oxidativo en la insuficiencia renal asociada con hipertensión. *Revista Cubana de Plantas Medicinales.* 2012;31(1):16-25.
- ⁴³² González M, Puchades M.J, García Ramón R, et al. Efecto del tratamiento con hemodiálisis sobre el estrés oxidativo en pacientes con insuficiencia renal crónica. *Nefrología* 2006; 26: 218-225.
- ⁴³³ Esterbauer H, Schaur R.J, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hidroxynonenal, malondialdehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med* 1991;11:81-128.
- ⁴³⁴ Atamer A, Kocyigit Y, Ecder SA, et al. Effect of oxidative stress on antioxidant enzyme activities, homocysteine and lipoproteins in chronic kidney disease. *J Nephrol* 2008; 21(6): 924-930.
- ⁴³⁵ Puchades M.J, González M.A, Solís M.A, et al. Estudio de estrés oxidativo en enfermedad renal avanzada. *Nefrología* 2009; 29 (5): 464-743.
- ⁴³⁶ De Vecchi A F, Bamonti F, Walter MF, et al. Free and total plasma malondialdehyde in chronic renal insufficiency and in dialysis patients. *Nephrol Dial Trasplant* 2009; 24: 2524-2529.
- ⁴³⁷ Satoh M, Yamasaki Y, Nagake Y, et al .Oxidative stress is reduced by the long term use of vitamin E coated diálisis filtros. *Kidney Int* 2001; 59: 1943-1950.
- ⁴³⁸ Schupp N, Heidland, Stopper H. Genomic Damage in Endstage Renal Disease—Contribution of Uremic Toxins. *Toxins* 2010; 2, 2340-2358.
- ⁴³⁹ Stopper H, Schpp N, Bahner U, et al. Genomic damage in end-stage renal failure: potential involvement of advanced glycation end products and carbonyl stress. *Semin Nephrol* 2004; 24 (5): 474-478.
- ⁴⁴⁰ Lodovi M, Casalini C, Carriaggi R et al. Levels of 8-hydroxydeoxiguanosine as a marker of DNA damage in human leukocytes. *Free radic Biol med* 2000; 28:13-17.
- ⁴⁴¹ Marnett L.J. Owxyl radicals and DNA damage. *Carcinogenesis* 2000; 21 (3): 361-370.
- ⁴⁴² Tarng D, Huang T, Wei T et al. 8-Hydroxy-2'- deoxyguanosine of leukocyte DNA as a marker of Oxidative Stress in Chronic Hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000;36 (5):934-944.
- ⁴⁴³ Tarng D, Huang T, Wei T et al. Protective effect of vitamin c on 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine level in peripheral blood lymphocytes of chronic hemodialysis. *Kidney Int* 2004; 66: 820-831.
- ⁴⁴⁴ Rangel-López A, Paniagua-Medina M.A, Urban-Reyes M, et al. Genetic damage in patients with chronic kidney disease, peritoneal dialysis and haemodialysis: a comparative study. *Mutagenesis* 2013; 28 : 219–225.
- ⁴⁴⁵ Townsend DM, Tew KD, Tapiero H. The importance of glutathione in human disease. *Biomed Pharmacother* 57: 145-155, 2003.

- ⁴⁴⁶ Cisneros R, Oré R, Arnao I, et al. Value of oxidized/ reduced glutathione (GSSG / GSH) in diabetic rats treated with maca (*Lepidium meyenii* Walp). *An Fac med*. 2011;72(2):107-111.
- ⁴⁴⁷ Martínez-Sámano J, Torres-Durán PV, Juárez-Oropeza MA. El glutatión y su asociación con algunas enfermedades. *REB* 2011;30(2): 56-67.
- ⁴⁴⁸ Martínez M, Andrés D, Zubillaga M, et al. Conceptos actuales del metabolismo del glutatión Utilización de los isótopos estables para la evaluación de su homeostasis. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2006; 40 (1): 45-51.
- ⁴⁴⁹ Ceballos-Picot I, Witko-Sarsat V, Merad-Boudia M, et al. Glutathione antioxidant system as a marker of oxidative stress in chronic renal failure. *Free Radic Biol Med* 1996; 21: 845–853.
- ⁴⁵⁰ Annuk M, Fellstrom B, Akerblom O, et al. Oxidative stress markers in pre-uremic patients. *Clin Nephrol* 2001; 56: 308–314.
- ⁴⁵¹ Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Coronary artery disease in endstage renal disease—No longer a simple plumbing problem. *J Am Soc Nephrol* 2003, 14: 1927–1939.
- ⁴⁵² Bemelmans MH, Gouma DJ, Buurman WA. Influence of nephrectomy on tumor necrosis factor clearance in a murine model. *J Immunol* 1993, 150:2007- 2017.
- ⁴⁵³ Sharma R, Bolger AP, Li W, et al. Elevated circulating levels of inflammatory cytokines and bacterial endotoxin in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2003; 92:188- 193.
- ⁴⁵⁴ Mezzano D, Pais EO, Aranda E, et al. Inflammation, not hyperhomocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia. *Kidney Int* 2001; 60:1844-1850.
- ⁴⁵⁵ Deicher R, Ziai F, Bieglmayer C, et al. Low total vitamin C plasma level is a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1811-1818.
- ⁴⁵⁶ Kshirsagar AV, Moss KL, Elter JR, et al. Periodontal disease is associated with renal insufficiency in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:650-657.
- ⁴⁵⁷ Doherty TM, Asotra K, Fitzpatrick LA, et al: Calcification in atherosclerosis: bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 100: 11201–11206.
- ⁴⁵⁸ Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003; 107: 671-677.
- ⁴⁵⁹ Tracey McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, et al. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation* 2002; 106; 2908-2913.
- ⁴⁶⁰ Stenvinkel P, Marchlewska A, Pecoits-Filho R, et al. Adiponectin in renal disease: relationship to phenotype and genetic variation in the gene encoding adiponectin. *Kidney Int* 2004, 65:274-281.
- ⁴⁶¹ Qureshi A, Alvestrand A, Divino-Filho, J.C, et al. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (Suppl 1):28-36.
- ⁴⁶² Kalantar-Zadeh, K, Kopple, J.D. Relative contributions of nutrition and inflammation to clinical outcome in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:1343-1350.
- ⁴⁶³ Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323: 27-36.

- ⁴⁶⁴ Prasad K. C-reactive protein and cardiovascular diseases. *Int J Angiol* 2003; 12: 1-12.
- ⁴⁶⁵ Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:456-460.
- ⁴⁶⁶ Panichi V, Migliori M, De Pietro S. C-reactive protein in patients with chronic renal diseases. *Ren Fail* 2001; 23 :551-562.
- ⁴⁶⁷ Panichi V, Migliori M, De Pietro S, et al. C-reactive protein and interleukin-6 levels are related to renal function in predialytic chronic renal failure. *Nephron* 2002; 91:594-600.
- ⁴⁶⁸ Ortega O, Rodriguez I, Gallar P, et al. Significance of high C-reactive protein levels in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17: 1105-1109.
- ⁴⁶⁹ Wang AYM, Woo J, Lam CWK, 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.
- ⁴⁷⁰ Stenvinkel P, Barany P, Heimbürger O, et al. Mortality, malnutrition and atherosclerosis in ESRD: what is the role of interleukin-6?. *Kidney Int* 2002; 62:103-108.
- ⁴⁷¹ Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson R, et al. IL-10, IL-6 and TNF- α : central factors in the altered cytokine network of uremia- The good, the bad and the ugly. *Kidney Int* 2005, 67:1216-1233.
- ⁴⁷² Hoshino T, Wiltout RH, Young HA. IL-18 is a potent co-inducer of IL-13 in NK and T cell. *J Immunol* 1999;162:5070-75077.
- ⁴⁷³ Sánchez-Ramón S, López-Longo F.J, Carreño L. Interleucinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide: más allá de las citocinas proinflamatorias. *Reumatol Clin* 2011;6 (3):20-24.
- ⁴⁷⁴ Areas A, Braga F, Miranda LA, et al. Increased IL- 18 serum levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Acta Reum Port* 2007;32:397-398.
- ⁴⁷⁵ Martín M.A, Saracíbar E, Santamaría A, et al. Interleucina-18 (IL-18) y otros parámetros inmunológicos como marcadores de gravedad en la pancreatitis aguda. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100: 768-773
- ⁴⁷⁶ Mallat Z, Henry P, Fressonnet R, et al. Increased plasma concentrations of interleukin-18 in acute coronary syndromes. *Heart* 2002, 88; 467-469.
- ⁴⁷⁷ Gao SJ, Zhang L, Lu W, et al. Interleukin-18 genetic polymorphisms contribute differentially to the susceptibility to Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2015 Jul 28;21(28):8711-8722.
- ⁴⁷⁸ Espinosa-Sevilla A, Amezcua-Macías I, Coral Ruiz-Palacios P. Nuevos marcadores de lesión renal aguda en el enfermo grave. *Medicina Interna* 2013; 29: 513-517.
- ⁴⁷⁹ Torregrosa I, Montoliu C, Urios A, et al. Biomarcadores precoces de fracaso renal agudo tras angiografía coronaria o cirugía cardíaca en pacientes con síndrome coronario o fallo cardíaco agudos. *Nefrología* 2012;32(1):44-52.
- ⁴⁸⁰ Qasem AA, Farag SE, Hamed E, et al. Urinary biomarkers of acute kidney injury in patients with liver cirrhosis. *ISRN Nephrol.* 2014; 6:376-395.
- ⁴⁸¹ Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm, et al. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence of relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 953-960.

- ⁴⁸² Stenvinkel P, Holmberg I, Heimbürger O, et al. Study of plasmalogen as an index of oxidative stress in patients with chronic renal failure: Evidence of increased oxidative stress malnourished patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:2594–2600.
- ⁴⁸³ Halliwell B. Commentary: Albumin—An important extracellular antioxidant? *Biochem Pharmacol* 1988; 37:569–571.
- ⁴⁸⁴ Halliwell B, Gutteridge JMC. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 1990; 280:1–8.
- ⁴⁸⁵ Himmelfarb J, McMonagle E, McMenamin E. Plasma protein thiol oxidation and carbonyl formation in chronic renal failure. *Kidney Int* 2000; 58:2571–2578.
- ⁴⁸⁶ Himmelfarb J, McMonagle E. Albumin is the major plasma protein target of oxidant stress in uremia. *Kidney Int* 2001; 60:358–363.
- ⁴⁸⁷ Miyata T, Ueda Y, Shinzato T, et al. Accumulation of albumin-linked and free-form pentosidine in circulation of uremic patients with end-stage renal failure: Renal implications in the pathophysiology of pentosidine. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:1198–1206.
- ⁴⁸⁸ Miyata T, Kurokawa K, van Ypersele de Strihou C. Advanced glycation and lipoxidation end products: Role of reactive carbonyl compounds generated during carbohydrate and lipid metabolism. dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1744–1752.
- ⁴⁸⁹ Heyland D, Dhaliwal R, Schuner U, et al. Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intensive Care Med* 2005; 31: 27-337.
- ⁴⁹⁰ Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Deepak S, et al. Food intake characteristics of hemodialysis patients as obtained by food frequency questionnaire. *J Ren Nutr* 2002; 12:17-31.
- ⁴⁹¹ Cèlik G, Yöntem M, Cilo M, et al. The relationship between glutathione peroxidase and bioimpedance parameters in nondiabetic hemodialysis patients. *Hemodialysis International* 2012; 16: 274-281.
- ⁴⁹² Stenvinkel P, Lindholm B, Heimbürger O. Novel Approaches in an Integrated Therapy of Inflammatory-Associated Wasting in End-Stage Renal Disease. *Seminars in Dialysis* 2004; 17 (6): 505-515.
- ⁴⁹³ Kalantar-Zadeh K, Stenvinkel P, Pillon L, et al. Inflammation and Nutrition in Renal Insufficiency. *Advances in Renal Replacement Therapy* 2003; 10 (3): 155-169.
- ⁴⁹⁴ Kaysen GA, Dubin JA, Muller HG, et al. Relationships among inflammation nutrition and physiologic mechanisms establishing albumin levels in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;61:2240-2249.
- ⁴⁹⁵ 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.
- ⁴⁹⁶ 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.