



UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE NUTRICIÓN Y BROMATOLOGÍA

***IMPACTO DEL TIEMPO EN HEMODIÁLISIS
SOBRE EL ESTADO NUTRICIONAL DE LOS
PACIENTES: ÍNDICES DE DIAGNÓSTICO Y
SEGUIMIENTO.***

***MEMORIA PRESENTADA PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO
DE DOCTOR EN MEDICINA.***

***M^a MAGDALENA PALOMARES BAYO
FACULTAD DE FARMACIA.***

***DEPARTAMENTO DE NUTRICIÓN Y BROMATOLOGÍA.
UNIVERSIDAD DE GRANADA. 2005.***

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE NUTRICIÓN Y BROMATOLOGÍA

Directora de Departamento: Fátima Olea Serrano

CERTIFICO que el presente trabajo ha sido realizado por Dña M^a Magdalena Palomares Bayo en el departamento de Nutrición y Bromatología de la Universidad de Granada, correspondiendo fielmente a los resultados obtenidos.

Y para que así conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, extendiendo el presente en Granada a Diciembre de dos mil cinco.

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE NUTRICIÓN Y BROMATOLOGÍA

DIRECTORES DE LA TESIS DOCTORAL

Dra. M^a C. López Martínez

Dra. H. López G^a de la Serrana

Dr A. Osuna Ortega

Memoria presentada por M^a Magdalena Palomares Bayo.

Granada, 2005

*Si sale, sale. Si no
sale, hay que
volver a empezar.*

Todo lo demás son fantasías.

Édouard Manet

AGRADECIMIENTOS

A mi marido Javier, su constante ánimo hace posible emprender todas las empresas.

A mis hijos Jose Angel y Magdalena.

Y por supuesto a Nina.

AGRADECIMIENTOS

A Dña Carmen López Martínez, Catedrática del departamento de Nutrición y Bromatología de la Universidad de Granada, por aceptar desde el primer momento dirigir y supervisar este trabajo de investigación, sin cuyo esfuerzo no hubiese sido posible.

A Dña Herminia López García de la Serrana, Catedrática del departamento de Nutrición y Bromatología de la Universidad de Granada, quien me ha animado, dirigido y brindado las valiosas sugerencias que han hecho posible la realización de este trabajo.

A D. Antonio Osuna Ortega, Jefe de Sección del Servicio de Nefrología de la Ciudad Sanitaria Virgen de las Nieves y profesor del departamento de Medicina Interna de la Universidad de Granada, por el gran interés y ayuda en la dirección técnica y forma de esta tesis.

A D. Javier Quesada, profesor titular del departamento de Nutrición y Bromatología de la Universidad de Granada, por su inestimable, desinteresada y solícita ayuda, tanto en el contenido como en las correcciones formales de la presente memoria.

A Dña Concepción Asensio, Jefa del Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, en donde inicié mi labor asistencial.

A todo mi personal de Hemodiálisis del Centro Periférico de Guadix (Rosana, Margarita, Rosa, Mati, M^a José, Paqui, Lola, Pilar, Montse, Cayetano....), que sin aparecer aquí reflejadas, han contribuido de forma imprescindible, con su trabajo y ánimo a la realización de esta Tesis doctoral.

ABREVIATURAS

ANP: Tasa de aparición de nitrógeno proteico.

BMI: índice de masa corporal.

C β S: cistationina beta sintetasa.

D: daltons.

DMS: store de malnutrición en diálisis.

Hcy: homocisteína.

IMC: índice de masa corporal.

IRC: Insuficiencia renal crónica.

IST: índice de saturación de transferrina.

KD: kilodaltons.

KTV: aclaramiento fraccional de urea.

MTHFR: metileno tetrahidrofolato reductasa.

PCR: proteína C Reactiva.

PM: Peso molecular.

r-HuEPO: eritropoyetina humana recombinante.

SGA: valoración subjetiva global.

TRU: Tasa de reducción de urea.

ÍNDICE GENERAL

I. INTRODUCCIÓN	9
1. Consideraciones generales	9
2. Importancia de la situación nutricional del paciente renal	11
2.1 Nutrición en pacientes con Insuficiencia Renal	12
2.2 Nutrición en pacientes en Hemodiálisis	14
2.2.1 Malnutrición y Hemodiálisis	15
2.2.2 Necesidades nutricionales de los pacientes crónicos de hemodiálisis.	20
3. Causas de malnutrición en los pacientes en hemodiálisis.	24
4. Consecuencias de la malnutrición en los pacientes en hemodiálisis.	30
5. Valoración nutricional.	32
5.1 Entrevista al paciente	32
5.2 Valoración de la ingesta alimentaria	33
5.3 Valoración subjetiva global (SGA)	33
5.4 Exploración física	34
5.5 Bioimpedancia	36
5.6 DEXA	37
5.7 Test de laboratorio	37
6. Nutrición-arteriosclerosis acelerada-inflamación-Proteína C reactiva.	47
6.1 Nutrición	47
6.2 Arteriosclerosis acelerada	48
6.3 Inflamación	50
6.4 Proteína C reactiva	51
7. Homocisteína e hiperhomocisteinemia como factor de riesgo	54
7.1 Generalidades	54
7.2 Metabolismo de la homocisteína	55
7.3 Enzimas involucradas en el metabolismo de la homocisteína	57
7.4 Causas de hiperhomocisteinemia	58
7.5 Hiperhomocisteinemia y enfermedad cardiovascular	63
7.6 Tratamiento de la hiperhomocisteinemia en el paciente renal	66
II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	68
III. MATERIAL Y MÉTODO	70

1. Diseño del estudio y pacientes.....	70
.....	
2. Características de la muestra.....	73
.....	
2.1 Grupo de estudio.....	73
2.2 Características de la hemodiálisis.....	73
2.2.1 Dializador.....	73
2.2.2 Líquido de diálisis.....	76
2.2.3 Medicación administrada.....	77
2.2.4 Dosis de hemodiálisis.....	81
3. Protocolo de estudio, variables y unidades de medida.....	82
3.1 Características demográficas.....	82
3.2 Datos antropométricos.....	84
3.3 Datos analíticos.....	85
3.4 Definición de las técnicas, procedimientos y aparatos empleados en cada una de las determinaciones.....	86
4. Método estadístico y soporte informático.....	89
IV. RESULTADOS.....	91
1. Características globales de la muestra.....	91
1.1 Número de pacientes, edad y sexo.....	91
1.2 Tiempo en hemodiálisis.....	92
1.3 Etiología de la insuficiencia renal terminal.....	92
1.4 Medicación administrada.....	93
1.5 Características de hemodiálisis.....	95
1.6 Tiempo de seguimiento.....	96
1.7 Patología cardiovascular.....	97
1.8 Causas de fallecimiento de los pacientes.....	102
2. Índice de masa corporal (IMC).....	103
3. Datos analíticos.....	105
3.1 Proteínas totales.....	105
3.2 Albúmina plasmática.....	106
3.3 Colesterol total.....	108
3.4 Ferritina plasmática.....	109
3.5 Transferrina plasmática.....	111
3.6 Proteína C reactiva.....	112
3.7 Homocisteína plasmática.....	113
4. Descripción del IMC durante el tiempo de seguimiento.....	117
5. Descripción de los datos analíticos durante el tiempo de seguimiento.....	119
5.1 Proteínas totales.....	119
5.2 Albúmina plasmática.....	120
5.3 Colesterol total.....	121
5.4 Ferritina plasmática.....	122
5.5 Transferrina plasmática.....	123

5.6 Proteína C reactiva.....	123
5.7 Homocisteína plasmática	124
.....	
6. Análisis de la evolución de los parámetros por periodos de tiempo de estudio.....	128
7. Análisis del efecto de la administración de ácido fólico en los niveles plasmáticos de ácido fólico y homocisteína. Niveles de vitamina B ₁₂ durante el estudio	133
7.1 Niveles plasmáticos de vitamina B ₁₂	133
7.2 Niveles plasmáticos de ácido fólico.....	134
7.3 Análisis de la relación entre niveles plasmáticos de ácido fólico y homocisteína plasmática	136
8. Hiperhomocisteinemia y situación nutricional	137
9. Hiperhomocisteinemia y morbimortalidad cardiovascular	138
V. DISCUSIÓN.....	141
1. Índice de masa corporal.....	141
2. Evolución de los parámetros bioquímicos	145
2.1 Albúmina plasmática.....	145
2.2 Proteínas totales	149
2.3 Colesterol total	151
2.4 Transferrina plasmática	154
2.5 Ferritina plasmática	157
2.6 Proteína C reactiva.....	159
3. Homocisteína plasmática y tratamiento con ácido fólico	163
3.1 Respuesta al tratamiento.....	165
3.2 Hiperhomocisteinemia- Enfermedad cardiovascular	169
3.3 Hiperhomocisteinemia- Estado nutricional	172
VI. CONCLUSIONES	176
VII. BIBLIOGRAFÍA	177

I. INTRODUCCIÓN:

1. CONSIDERACIONES GENERALES.

En 1961, se incluyó por primera vez en programa de hemodiálisis a un paciente con Insuficiencia Renal Crónica Terminal, y el único objetivo en ese momento era mantener con vida al paciente con insuficiencia renal.

Las complicaciones agudas de la hemodiálisis debida a fallos técnicos, que en los inicios de la hemodiálisis hace 40 años eran muy frecuentes, hoy día son excepcionales, permitiendo una larga supervivencia de los pacientes.

Los grandes avances técnicos conseguidos en los últimos años han generalizado su uso, sin embargo, la hemodiálisis no restituye todas las funciones fisiológicas del riñón, y además, el mismo procedimiento dialítico o el largo tiempo de evolución de la insuficiencia renal que se ha conseguido, es fuente de nuevas complicaciones médicas. (*Iseki et al., 1993; Khan y Macleod, 1998*).

Desde el inicio del registro de pacientes renales Andaluces en tratamiento sustitutivo renal en 1983, se ha visto un incremento mayor del 350%: de 1517 enfermos en tratamiento en 1983 a 6320 en el año 2003, con una incidencia anual de 115 pacientes/por millón de población (*Registro Andaluz de pacientes renales 2004*), poniendo de manifiesto la magnitud creciente del problema del paciente renal en tratamiento con diálisis.

La supervivencia en diálisis ha aumentado (del 52% a los 5 años según *Churchill et al., 1992*; 43% según *Mailloux et al., 1994*), lo que refleja un progreso real de la eficacia del tratamiento, aunque también se ha visto que se aplica a una población de pacientes cada vez más envejecida, ya que el 51,2% de los pacientes (*Registro Andaluz ,2004*) tienen más de 65 años. Ello es debido a dos razones obvias: el aumento de la esperanza de vida de la población, y la mejora en las técnicas que permite una aceptable tolerancia a la técnica.

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

La primera causa de muerte en todas las modalidades de tratamiento la constituyen las enfermedades cardiovasculares (40-44%), seguidas de infecciosas (18%) y el cáncer (*Registro Andaluz de pacientes renales 2004*). Trabajamos por tanto para un colectivo con necesidades especiales, envejecimiento progresivo donde los problemas nutricionales son frecuentes (*Cianciaruso et al., 1995*).

2. IMPORTANCIA DE LA SITUACIÓN NUTRICIONAL DEL PACIENTE RENAL

Uno de los objetivos actuales del tratamiento en los pacientes con Insuficiencia renal crónica incluidos en programa de hemodiálisis es optimizar el estado de su alimentación, para prevenir o corregir la malnutrición y corregir las anomalías de la homeostasis mineral e iónica. Una adecuada nutrición hará posible una alta calidad de vida y disminuir la morbimortalidad que presentan.

La insuficiencia renal crónica (IRC) está relacionada frecuentemente con la malnutrición, afectando aproximadamente a un tercio de los pacientes con enfermedad renal avanzada. (*Lazarus et al., 1993; Lavilla et al., 2000*). Se la relaciona con mayor morbilidad cardiovascular (*Foley et al., 1996*), primera causa de muerte en nuestros pacientes, por ello el estado de nutrición cobra un papel cada vez más relevante en el enfermo renal.

En la evaluación del estado de nutrición de los pacientes que inician programa de diálisis, ya existe una incidencia alta de anomalías que sugieren malnutrición proteico-calórica (*Coles et al., 1972*). Además, la albúmina sérica está por debajo de lo normal, lo cual es importante ya que para los pacientes de hemodiálisis la hipoalbuminemia es el factor individual de riesgo más importante para predecir la muerte (*Lowrie et al., 1990; Owen et al., 1993; Foley et al., 1996*).

Lowrie y Lew (1990) en un estudio realizado sobre más de 12000 pacientes en hemodiálisis encuentran un 25% de pacientes que presentaban parámetros bioquímicos (albúmina plasmática inferior a 3,7 gr/dl y colesterol total inferior a 155 mg/dl) sugerentes de desnutrición. *Bergstrom y Lindholm* (1995) describen con posterioridad hasta un 30-70% de prevalencia de desnutrición en pacientes en hemodiálisis.

La malnutrición se confirma como un factor de riesgo de morbimortalidad en pacientes en hemodiálisis (*Schoenfeld et al., 1983; Marckmann et al., 1989; Lowrie et al., 1990; Harris et al., 1993; Owen et al., 1993; Lindsay et al., 1994; Pollock et al., 1996*), fundamentalmente

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

cardiovascular (*Chertow et al., 2000; Suliman et al., 2000; Suliman et al., 2003; Kalantar et al., 2003*). Y para estos autores, incluso parámetros claramente asociados con patología cardiovascular como hiperlipemia, hipertensión e índice de masa corporal elevado, parecen tener un efecto protector en estos pacientes, al relacionarse con ingestas proteico-calóricas más adecuadas.

2.1 Nutrición en pacientes con insuficiencia renal.

En los años 60, cuando no se disponía de la diálisis, la manipulación en la dieta de los pacientes con IRC tomaba la forma de una restricción muy estricta de las proteínas, intentando con ello aliviar los síntomas y prolongar la vida (*Maschio et al., 1982*). La variedad de comidas que se daban en esos regímenes era muy restringida, se reconocía que las comidas debían proporcionar los aminoácidos esenciales requeridos o el balance de nitrógeno sería negativo, pero el médico se enfrentaba al problema de suministrar en la dieta los aminoácidos esenciales suficientes para mantener los depósitos de proteínas sin caer en la malnutrición, y a su vez limitar la ingesta de proteínas que se transformarían en productos de desecho y serían causantes de síntomas urémicos y muerte temprana del paciente.

Con el inicio de la diálisis, la terapia dietética evolucionó, pasando de ser el único medio para prolongar la vida de los pacientes con una IRC avanzada, a que se use en estadios anteriores de la enfermedad, para frenar la progresión de la insuficiencia renal, retrasar el desarrollo de la insuficiencia renal en fase terminal (*Maschino et al., 1982; Oldrizzi et al., 1989*) y disminuir la morbimortalidad de los pacientes que precisan diálisis (*Giordano, 1963; Giovannetti y Maggiore, 1964*).

La restricción del aporte proteico ha sido uno de los tratamientos básicos de la insuficiencia renal crónica: por una parte, disminuye la sintomatología urémica, ayudando al control de la hiperfosfatemia, hiperpotasemia y acidosis metabólica (*Locatelli et al., 1991; Klahr et al., 1994*). Por otra, estudios prospectivos han demostrado su efecto beneficioso para contrarrestar la progresión del daño renal al disminuir la hiperfiltración y todos los acontecimientos bioquímicos que ésta pone en marcha (*Ihle et al., 1989; Klahr et al., 1994*). En varios trabajos clínicos se ha comprobado

que dietas con un contenido proteico muy bajo, de 0,4-0,6 g/kg/día, pueden ser bien toleradas por los pacientes con insuficiencia renal crónica, sin observarse anomalías en los parámetros nutricionales. Incluso pueden darse dietas más estrictas, de 0,3 g/kg/día, cuando se administran a la vez suplementos de cetoácidos (*Alvestrand et al., 1983*). El seguimiento de una dieta hipoproteica enlentece significativamente la progresión de la insuficiencia renal, según han demostrado la mayoría de los estudios prospectivos realizados (*Maschio et al., 1982; Oldrizzi et al., 1989; Locatelli et al., 1991; Fouque et al., 2000*). Una vez comenzado el tratamiento renal sustitutivo, la valoración de la dieta del paciente renal parecía dejar de tener sentido, salvo en la restricción de frutas, verduras y lácteos, principales fuentes de potasio y fósforo que pudiesen resultar perjudiciales durante el tiempo de tratamiento con las técnicas dialíticas.

Sin embargo, a pesar de estos efectos favorables, la prescripción de dietas hipoproteicas en la insuficiencia renal crónica es hoy en día un tema discutido. Los principales argumentos en contra de su administración indiscriminada son los siguientes:

- El seguimiento estricto de una dieta hipoproteica rigurosa durante meses y años es difícil e incómodo para el paciente, por lo que un alto porcentaje abandona o realiza insatisfactoriamente la dieta.

- En algunos estudios se ha observado que la ingesta proteica va disminuyendo en paralelo al descenso del filtrado glomerular, debido a la anorexia que suele acompañar a la insuficiencia renal avanzada. Por tanto, muchos enfermos con insuficiencia renal crónica mantienen espontáneamente ingestas proteicas inferiores a los 0,8 g/kg/día o incluso 0,6 g/kg/día, cuando el aclaramiento de creatinina es inferior a 10 ml/min (*Locatelli et al., 2002*).

- Aunque la restricción proteica retrasa el avance del daño renal, este efecto beneficioso es generalmente discreto. La mayoría de los estudios prospectivos han demostrado que se requieren seguimientos prolongados, de años, para apreciar influencias favorables significativas de la restricción proteica y aun así, las diferencias con los grupos mantenidos en dieta normoproteica, aunque significativas, eran poco importantes desde un punto de vista clínico (*Levey et al., 1993*).

- El riesgo de malnutrición inducido por una dieta hipo proteica estricta tiene gran trascendencia clínica. Aunque, como hemos dicho, estas dietas pueden ser bien toleradas desde un punto de vista nutricional, los estudios clínicos tuvieron un seguimiento corto y existen datos de que su

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

mantenimiento a largo plazo favorece la aparición de signos de malnutrición (*Lowrie et al., 1990*).

- La aparición de nuevos fármacos como los Inhibidores de la enzima de conversión y Antagonistas de los receptores de la angiotensina II, de efecto antiproteinúrico, que frenan la hiperfiltración y enlentecen el deterioro de la insuficiencia renal crónica, efecto que se pretendía con dietas hipo proteicas. (*Maschio et al., 1996*)

Por estos motivos, en los últimos años se tiende a mantener una actitud menos estricta en la ingesta proteica, y aunque este punto de vista sigue siendo controvertido (*Mitch et al., 2004*), se recomiendan dietas con 0,8-1 g/kg/ día de proteínas de alto valor biológico.

Es posible que en los casos en que haya una clara tendencia a la progresión o en aquellos que se adaptan con facilidad a estas dietas sea recomendable insistir en su seguimiento o aplicar restricciones más estrictas, pero siempre con un cuidadoso control de los parámetros nutricionales.

En general, en la actualidad cobra más importancia la adecuada nutrición que el retraso en la progresión de la insuficiencia renal del paciente en prediálisis, y durante su etapa en diálisis, por la menor morbimortalidad ulterior que presenta, así como incorporar suplementos dietéticos y/o vitamínicos en la práctica médica habitual para prevenir complicaciones futuras (*Locatelli et al., 2002*).

2.2 Nutrición en pacientes en hemodiálisis.

La importancia de la adecuada nutrición en la insuficiencia renal crónica ha cobrado mayor relevancia en los últimos años. En ello influye el cambio en el perfil habitual del paciente (edad avanzada, alta proporción de diabéticos...) porque el riesgo de malnutrición es mayor, y el largo tiempo de permanencia con la técnica que ha permitido observar complicaciones derivadas del largo tiempo en tratamiento.

2.2.1. Malnutrición y hemodiálisis.

La malnutrición proteico-calórica viene definida por una depleción de los contenidos proteicos (visceral y muscular) y grasos del organismo.

Puede estar presente en un tercio de los pacientes en programa de hemodiálisis periódica (*Lavilla M., Fouque D., 2000*), aunque autores como *Bergstrom y Lindholm (1998)* han descrito cifras de prevalencia tan alarmantes como del 30 al 70% en los pacientes.

Suele comenzar pronto en el desarrollo de la insuficiencia renal crónica, pudiéndose encontrar hasta en el 40-50% de los enfermos, ya, cuando van a comenzar tratamiento con diálisis tal como recoge *Kopple et al. (1997)*. Aunque, los estudios concernientes a la valoración del estado de nutrición del enfermo con insuficiencia renal, y sus posibles efectos perniciosos, son mas bien escasos y, por lo general, se han dirigido más a valorar la utilidad de las dietas con restricción proteica que al estudio de su impacto en la evolución del enfermo.

A pesar de los posibles efectos adversos del procedimiento de hemodiálisis sobre los parámetros nutricionales, estudios como los de *Goldwasser et al. (1999)* y *Jansen et al. (2001)*, demuestran mejoría de esos parámetros inmediatamente después del inicio de la hemodiálisis de mantenimiento para tratar la uremia. Tras el comienzo de la hemodiálisis mejoran la albúmina sérica, prealbúmina y reactantes de fase aguda, y la concentración sérica de creatinina aumenta. Para estos autores, la corrección de la sintomatología urémica y anemia, favorecen el aumento de apetito y con ello el aumento de la ingesta de proteínas y calorías con la dieta, que tal vez expliquen la mejoría del estado de nutrición.

Sin embargo, con el tiempo de tratamiento, la malnutrición vuelve a ser un problema frecuente por la pérdida de apetito derivada de la uremia o los fármacos, la técnica de hemodiálisis “per se”, envejecimiento prematuro y gran comorbilidad asociada en nuestros pacientes (*Degoulet et al., 1982; Acchiardo et al., 1983; Lowrie y Lew 1990; Churchill et al., 1992; Kopple 1994; Locatelli et al., 1996; Locatelli et al., 2002*).

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

La prevalencia de malnutrición proteico-calórica en el enfermo en diálisis oscila entre el 15 y el 50%, sin diferencias importantes entre la hemodiálisis y la diálisis peritoneal. Estas variaciones en la prevalencia entre los estudios publicados, posiblemente se deban a los criterios utilizados en la definición de malnutrición, puesto que no hay un parámetro sencillo y reproducible que permita definirla con precisión (*Hernando, 2003*).

Es obvio que algunos pacientes están mal alimentados, pero muchos otros tendrán anomalías sutiles, como es la disminución de las reservas de proteínas, sin anomalías físicas manifiestas (*Kopple et al., 1989*). Es importante identificar a los pacientes que ya están desarrollando una desnutrición o que corren el riesgo de desarrollarla, ya que algunos parámetros indicativos del estado de nutrición como la albúmina sérica, el colesterol y la concentración de creatinina, están entre los factores predictivos más potentes de morbilidad y mortalidad (*Lowrie et al., 1990; Owen et al., 1993; Foley et al., 1996*) del enfermo en diálisis.

Los registros de pacientes en tratamiento sustitutivo renal en distintas poblaciones (USA, Europa, Australia, Japón), incluyendo nuestro país, coinciden en indicar que alrededor del 50% de las muertes son debidas a complicaciones cardiovasculares. Esta patología cardiovascular se asocia con frecuencia a la existencia de datos antropométricos y bioquímicos de desnutrición, y en los últimos estudios se ha establecido una interesante relación de ésta patología con un estado microinflamatorio visto en la uremia: inflamación, malnutrición y arteriosclerosis acelerada podrían formar parte del mismo síndrome en el paciente con insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis periódica, (*Bergstrom et al., 1998; Stevinkel et al., 1999; Riella et al., 2000*) siendo los grandes debates de la manipulación dietética actual, el aportar vitaminas y antioxidantes, que sean capaces de frenar este grado inflamatorio de los pacientes.

La patología cardiovascular es la principal causa de muerte en los pacientes urémicos, con una incidencia entre 10 y 20 veces superior a la de la población general (*Foley et al., 1998*). El exceso de riesgo puede ser debido, en parte, a una mayor prevalencia de factores de riesgo “clásicos” como hipertensión, dislipemia, tabaquismo, etc., sin embargo, distintos estudios epidemiológicos (*Longenecker et al., 2002; Cheung et al., 2000*) apuntan a que este mayor riesgo cardiovascular no se explica únicamente

por la elevada prevalencia de factores de riesgo o de enfermedad cardiovascular, por lo que se ha invocado el papel de factores o marcadores de riesgo emergentes (lipoproteína a, inflamación, estrés oxidativo e hiperhomocisteinemia), así como de factores propios de la uremia (anemia, alteraciones del metabolismo calcio-fósforo, hipervolemia, etcétera). La prevalencia de los nuevos factores de riesgo es elevada en los pacientes con enfermedad renal, siendo ya puesto recientemente de manifiesto por autores como *Locatelli (2003)*, y las evidencias indican que juegan un papel importante en el desarrollo de sus complicaciones cardiovasculares

Intentando acoplar estos hechos, se ha postulado la hipótesis de que existe un nexo de unión entre malnutrición y enfermedad cardiovascular, y que éste sería un proceso de inflamación crónica que pudiera comenzar a desarrollarse en fases avanzadas de la IRC y que viene reflejado por las concentraciones elevadas de reactantes de fase aguda como la Proteína C reactiva del suero, observadas en el 35-50% de los pacientes en hemodiálisis. Los valores elevados de Proteína C reactiva reflejan la generación de citocinas proinflamatorias (interleucina-1, interleucina-6 y factor de necrosis tumoral), que también se han visto elevadas en la insuficiencia renal crónica (*Stevinkel et al., 1999; Stevinkel et al., 2000; Locatelli et al., 2002*).

Los niveles séricos de albúmina dependen íntimamente de la cantidad de proteínas ingeridas en la dieta, aunque se ha visto como en enfermos en hemodiálisis la inflamación y la ingesta de proteínas con la dieta ejercen efectos competitivos sobre la concentración sérica de albúmina (*Kaysen et al., 2001*). La albúmina sérica también es un reactante de fase aguda negativo, y su concentración sérica disminuye de forma brusca e intensa en respuesta al stress y la inflamación (*Kaysen et al., 2000; Kaysen, 2001*).

Teniendo en cuenta todo lo precedente, se han sugerido dos tipos de malnutrición en nuestros pacientes (*Stevinkel et al., 2000*):

- En primer lugar, habría un tipo asociado con el síndrome urémico “per se” por una reducción modesta de la albúmina debida a la reducción de la ingesta de proteínas y calorías.

Una ingesta alimenticia inadecuada es un hecho constatado frecuentemente en el enfermo urémico. Con la progresión de la enfermedad se produce un descenso espontáneo de la ingesta proteica, pero incluso así, ésta suele ser superior a 0,75 mg/Kg/día, que sería una cantidad suficiente

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

para mantener el balance de nitrógeno no solamente en los enfermos con insuficiencia renal sino también en el individuo sano. La ingesta calórica desciende respecto a la recomendada para un individuo normal, siendo éste quizás el factor contribuyente más importante a la malnutrición. Los primeros signos de malnutrición aparecerían pronto en el curso de la enfermedad renal, sin co-morbilidad significativa asociada y los valores de citocinas pro-inflamatorias no estarían elevadas (*Stevinkel et al., 2000*).

- El segundo tipo de malnutrición se caracterizaría por una hipoalbuminemia más marcada, gasto energético en reposo elevado, aumento marcado del estrés oxidativo y catabolismo proteico aumentado. Habría también comorbilidad importante y concentraciones elevadas de proteína C reactiva y citoquinas proinflamatorias. (*Stevinkel et al., 2000*). (Tabla I). (*Qureshi et al, 2002*).

Tabla I. Resumen de los posibles aspectos diferenciales entre los dos tipos de malnutrición.

	Tipo 1	Tipo 2
Albúmina sérica	Normal/baja	Baja
Co-morbilidad	Rara	Común
Presencia de inflamación	No	Si
Ingesta alimenticia	Baja	Baja/normal
Gasto energético en reposo	Normal	Elevado
Oxidativo stress	Aumentado	Muy aumentado
Catabolismo proteico	Disminuido	Aumentado
Revierte con diálisis y soporte		
Nutricional	Si	No

El espectro de malnutrición en los pacientes con insuficiencia renal de larga evolución en programa de hemodiálisis podría estar constituido por una superposición de los dos tipos, como se muestra en la figura recogida en los últimos trabajos de *Stenvinkel et al. (2000)*. (Fig.1) El predominio de uno u otro tipo conlleva implicaciones pronosticas y de tratamiento distintas.

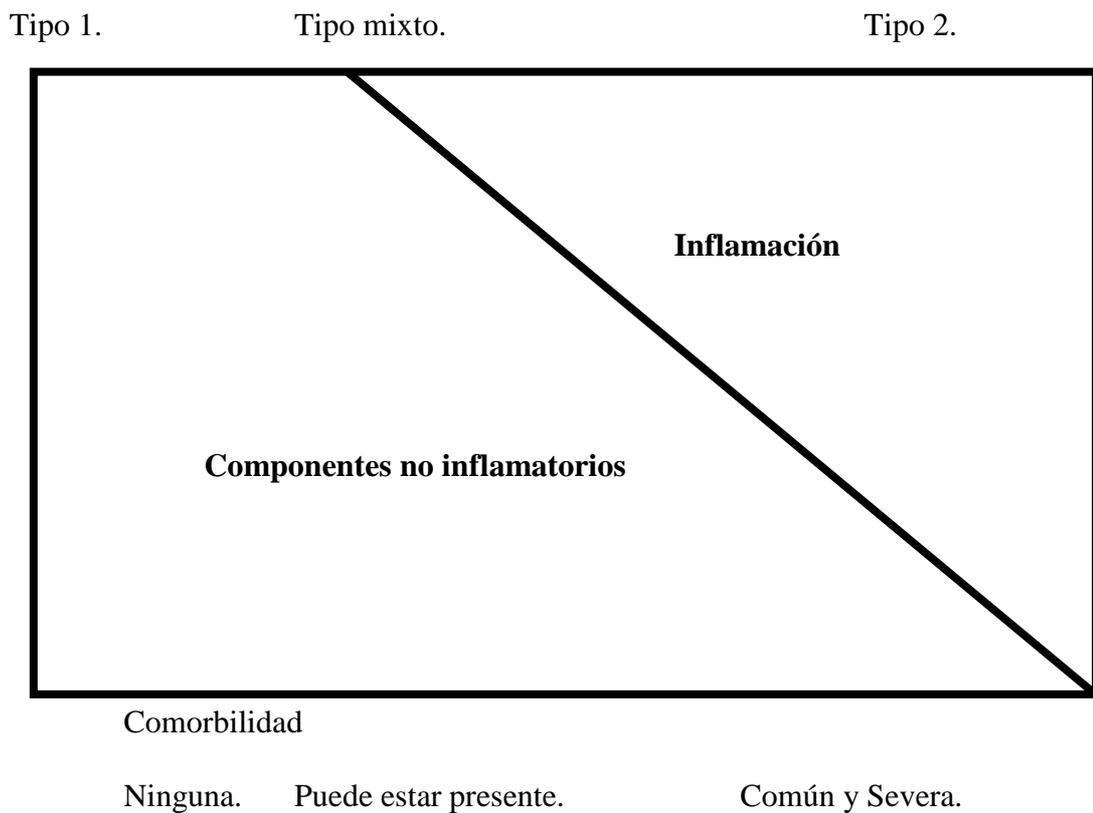


Figura 1. Figura original del trabajo de Stevinkel et al., (2000). La malnutrición en el paciente renal puede ser superposición de los dos tipos de malnutrición. La ausencia de componentes inflamatorios conlleva inexistencia de comorbilidad. La malnutrición asociada a inflamación presenta frecuente y severa comorbilidad

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

2.2.2. Necesidades nutricionales de los pacientes crónicos de hemodiálisis.

Para mantener una adecuada nutrición en el paciente en hemodiálisis es necesario:

-**Eliminar los factores catabólicos** como acidosis, complicaciones infecciosas y otros factores de comorbilidad (estados depresivos, trastornos digestivos, etc...).

- **Administrar una diálisis adecuada:**

Optimizar de forma individualizada la dosis de hemodiálisis para disminuir la morbimortalidad de los pacientes a largo plazo (*Pozzoni et al., 2004*), considerándose en términos sencillos, una diálisis adecuada, aquella capaz de controlar la sintomatología urémica. (*Galindo P, 1999*)

La administración de una dosis de diálisis inferior a la adecuada genera toxicidad urémica, que se asocia a anorexia, malestar y conlleva de forma mantenida a situaciones de desnutrición, ya que resulta difícil conseguir llevar al paciente a los niveles recomendados de ingesta energética y proteica (*Lindsay et al., 1989; Dwyer et al., 1998*).

La toxicidad urémica es debida al acumulo de solutos de bajo y de alto peso molecular, aunque la eliminación de toxinas de bajo peso molecular tiene una mayor importancia. Por esta razón, la dosis de diálisis prescrita, se basa en la eliminación de toxinas de pequeño tamaño, representadas por la eliminación de urea (PM 60), y es por eso que la eliminación de solutos durante la diálisis se centra en la urea.

La urea se forma en el hígado a partir del nitrógeno de los aminoácidos a través del amonio y es el modo principal en que los productos nitrogenados de desecho se excretan del organismo. La generación de urea se produce en proporción al catabolismo proteico (o tasa de aparición de nitrógeno proteico (ANP)). En pacientes estables, la ANP es proporcional a la ingesta proteica diaria. Usando el modelo matemático conocido como modelo cinético de la urea (*Gotch y Sargent, 1985*), se puede calcular tanto la tasa de eliminación como de producción de urea. La cantidad de urea

eliminada nos da una medida de la adecuación de diálisis, mientras que la generación de nitrógeno ureico nos da una estimación de la ingesta proteica diaria

Si la eliminación de urea es inadecuada, la diálisis también lo será, independientemente del nivel plasmático de urea.

Un nivel bajo de urea plasmática no refleja necesariamente que la diálisis sea adecuada, puede observarse un nivel bajo de urea prediálisis o un nivel medio de urea plasmática bajo en pacientes en los que la eliminación de urea es inadecuada si éstos presentan también una baja tasa de generación por una ingesta pobre en proteínas.

Los índices de eliminación de Urea para evaluar la eficacia de la hemodiálisis son fundamentalmente dos:

1.- *Tasa de reducción de urea*: la primera medida actual de adecuación de diálisis es la tasa de reducción de la urea relacionada con el tratamiento (TRU). Se calcula según la fórmula matemática: Cociente Urea prediálisis- urea postdiálisis/ urea prediálisis por 100.

2.- *KTV*: es un cociente sin unidades que representa el aclaramiento fraccional de urea. K es el aclaramiento de urea del componente acuoso de la sangre para el dializador (litros/horas), T es la duración de la sesión de diálisis (horas), y V es el volumen de distribución de la urea. Si suministramos un KT/V de 1,0, implica que el volumen total de la sangre que se limpia durante la sesión de diálisis es igual al volumen de distribución de la urea.

La relación entre el TRU y el KT/V :

La dosis de diálisis en la actualidad recogida en las guías de la *National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiatives (DOQI)* (2000), están basadas en datos de evolución de los pacientes dializados tres veces en semana. En amplios estudios transversales como los realizados por *Held et al.*, (1994) y *Rocco et al.*, en el estudio *Hemo* (2002) se ha demostrado que la mortalidad aumenta si se administra una dosis de diálisis más baja de 1,2. Por consiguiente, los estándares actuales de diálisis adecuada, basados en las guías DOQI, recomiendan tener un KT/V mayor de 1,2 – 1,3 así como una TRU suministrada mayor del 65%.

El que ésta cantidad de diálisis administrada en un esquema de tres sesiones semanales sea o no beneficiosa, es un tema actualmente en debate,

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

se considera como la mínima dosis exigible para disminuir la morbimortalidad de nuestros pacientes, aunque no quizás la dosis óptima desde el punto de vista nutricional. No conocemos la dosis de diálisis necesaria para evitar la malnutrición o la dosis de diálisis a partir de la cual sucesivos aumentos no mejoran el estado nutricional del enfermo, en la actualidad un $Kt/V > 1,2$ se considera dosis suficiente de hemodiálisis (*Dwyer et al., The HEMO study group, 1998*).

Existen estudios puntuales, realizados en un pequeño número de pacientes, que aconsejan diálisis cortas (2-2,5 horas) pero diarias, para mejorar la situación nutricional de los enfermos, pero de escaso seguimiento en la actualidad (*Galland et al., estudio a un año realizado con 8 pacientes, 2001*). Quizás nos plantearemos en un futuro aumentar las recomendaciones actuales de Kt/V TRU y número de sesiones semanales.

- **Control periódico de la ingesta calórica y proteica:**

Un enfermo en diálisis necesita al menos 38 Kcal./Kg./día, el 40-50% del total deben proceder de hidratos de carbono, y 1,15 g/Kg./día de proteínas (*Kopple et al., 2001*), de las que al menos el 50% deben de ser de alto valor biológico. Además, todos los enfermos en diálisis deberán recibir los suplementos vitamínicos que se pierden de forma habitual durante las sesiones de hemodiálisis.

Las recomendaciones dietéticas diarias en pacientes en diálisis versus pacientes no urémicos, han sido establecidas recientemente por un comité de expertos y recomendados por la *National Renal Diet* y *National Kidney Foundation* constituyendo la pauta nutricional aconsejada en el paciente renal son (Tabla II):

Tabla II. Recomendaciones dietéticas de la National Renal Diet y National Kidney Foundation.

Factor	No urémico	Hemodiálisis
Proteínas (g/Kg)	0,8	1,2
Calorías (Kcal/Kg)	30	35-40
Proteínas (%)	15-20	15
Carbohidratos (%)	55-60	55-60
Grasas (%)	20-30	20-30
Colesterol (mg)	300-400	300-400
Ratio poliinsaturadas/saturadas	2.0:1.0	2.0:1.0
Fibras (g)	25	25
Sodio 24 h (g)	2-6	2 + 1g/litros orina
Potasio 24 h (g)	2-6	2 + 1g/litros orina
Líquidos 24 h	Libre	1 + 1L/litros orina
Calcio (g)	0,8-1,2	Dieta + 1,2
Fósforo (g)	1,0-1,8	0,6-1,2
Magnesio (g)	0,35	0,2-0,3
Hierro (mg)	10-18	200
Vitamina A	Ninguna	Ninguna
Betacarotenos	Ninguna	Ninguna
Retinol	Ninguna	Ninguna
Tiamina (mg)	1,5	1,5
Riboflavina (mg)	1,8	1,7
Vitamina B6 (mg)	10	10
Vitamina B12	0,03	0,006
Niacina (mg)	20	20
Acido fólico (mg)	1	>1
Acido pantoténico (mg)	No disponibles	10
Biotina (mg)	No disponibles	0,3
Vitamina C (mg)	100	60-100
Vitamina E (mg)	No disponibles	Ninguna
Vitamina D	Ninguna	Según PTHi

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

3. CAUSAS DE MALNUTRICIÓN EN LOS PACIENTES EN HEMODIÁLISIS.

En el paciente con insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis, la etiopatogenia de la malnutrición es compleja, siendo producto de la interacción de múltiples factores (*Mitch et al., 2002*) (Figura 2).

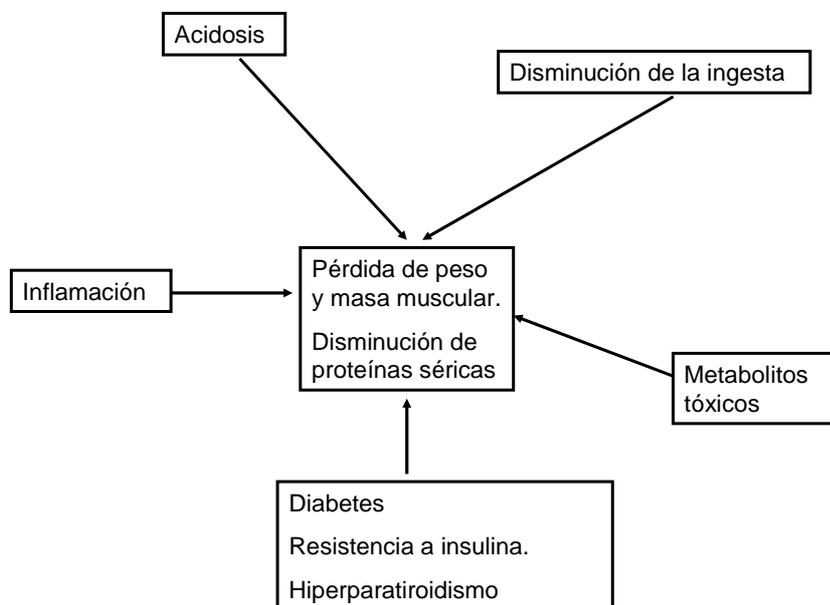


Figura 2. Muestra el esquema propuesto por Mitch (2002), para explicar como, diferentes factores, interaccionan en el paciente renal en hemodiálisis, dando lugar a situaciones de malnutrición.

Existen múltiples causas que potencialmente pueden contribuir a situaciones de malnutrición en los pacientes. La clasificación establecida por *Lavilla et al., (2000)* (Tabla III), es en la actualidad, la más ampliamente utilizada. Según este autor, son tres, los factores etiopatogénicos responsables de la malnutrición en el paciente en hemodiálisis.

Tabla III. Clasificación de los factores etiopatogénicos responsables de la malnutrición del paciente en hemodiálisis. Lavilla et al. (2000).

Factores etiopatogénicos de malnutrición en hemodiálisis
1. Disminución de la ingesta alimentaria.
2. Aumento de las pérdidas proteicas.
3. Aumento del catabolismo proteico.

3. 1 Disminución de la ingesta alimentaria:

Es un hecho constatado frecuentemente en el enfermo urémico y al que se le ha dado hasta ahora la mayor relevancia como causante de la desnutrición en el paciente en hemodiálisis: anorexia, restricciones dietéticas, náuseas, vómitos, toxinas urémicas supresoras apetito (leptina), junto con una serie de condicionantes socioeconómicos, culturales, condiciones de comorbilidad, depresión y determinados medicamentos ocasionan esta ingesta inadecuada. (Tabla IV).

Tabla IV. Causas que habitualmente generan disminución de la ingesta alimentaria en el paciente en hemodiálisis. (Lavilla et al., 2002).

Disminución de la ingesta alimentaria:
* Restricciones dietéticas excesivas.
* Anorexia
* Retraso en el vaciado gástrico y diarrea.
* Otras patologías médicas asociadas (gastropatía diabética).
* Enfermedades y hospitalizaciones intercurrentes: infecciosas, inflamatorias, neoplásicas.
* Disminución de la ingesta alimentaria los días de hemodiálisis: por una parte, por la interrupción de los horarios habituales de los pacientes y por otro por la “fatiga post hemodiálisis”, definida como estado de astenia tras la sesión de tratamiento, que es descrita por muchos pacientes.
* Fármacos causantes de dispepsia (quelantes del fósforo, hierro).
* Diálisis inadecuada.
* Restricciones económicas.
* Depresión, envejecimiento, pobre estado mental, abuso de drogas.
* Alteraciones en el sentido del gusto.
* Otros: citoquinas, hiperleptinemia (actualmente en estudio)

Ingesta proteica

La ingesta proteica recomendada se diseña para equilibrar el anabolismo proteico y las pérdidas de aminoácidos durante la diálisis con las restricciones de fósforo que limitan de un modo inherente la ingesta.

Las guías internacionales recomiendan para los pacientes en hemodiálisis una ingesta de 1,2 g de proteínas por kilogramo de peso medio corporal y día. Al menos el 50% de estas proteínas debería ser de alto valor biológico.

Sin embargo, esta cantidad es a menudo difícil de conseguir en la práctica, presentando entre el 30-50% de los pacientes una ingesta inferior a 1 g de proteínas por kilogramo de peso medio por día. (*Locatelli et al., 2002; Rocco et al., 2002*). No obstante, ésta suele ser superior a los 0,75 mg/kg/ día (*Rocco et al. 2002; Lorenzo et al., 1995*), y, sería suficiente incluso en individuos sanos para mantener un balance de nitrógeno adecuado.

Ingesta calórica

Desciende respecto a la recomendada para un individuo normal, (*Lorenzo, et al., 1995*), siendo uno de los factores contribuyentes más importantes a la malnutrición proteico-calórica.

Los pacientes con importante actividad física podrían requerir una ingesta más elevada de calorías, al igual que los que se encuentran por debajo de su peso deseado o sufran algún proceso intercurrente que aumente su catabolismo.

Las recomendaciones actuales incluyen que todos los pacientes en hemodiálisis menores de 60 años ingieran 35 Kcal/Kg/ día. Para los pacientes de más de 60 años, la ingesta recomendada es de 30-35 Kcal./Kg./día (*Kopple, 2001*). Sin embargo, ésta ingesta calórica suele ser difícil de conseguir en la práctica como fue ampliamente demostrado en los estudios realizados por *Thunberg* desde 1981.

De todas maneras, no existen evidencias en los estudios longitudinales, de que los pacientes que ingieran menos de 30 Kcal. por kilogramo de peso pierdan como consecuencia peso seco, o experimenten un descenso en los niveles de albúmina sérica.

En este sentido, *Uribari et al., (1998)* demuestra una ingesta calórica media de 23-27 Kcal. /Kg. determinada en encuestas dietéticas, y sin embargo, los pacientes han mantenido estables los índices de masa

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

corporal. Este hecho ha sido corroborado con otros parámetros antropométricos (*Johansen et al., 2000*).

Los requerimientos energéticos de los pacientes en hemodiálisis parecen ser similares a los sujetos normales, y la discrepancia entre la insuficiente ingesta calórica y un neutro o positivo balance energético observado en los estudios a largo plazo son justificados, en parte por la infradeterminación de la ingesta energética habitual y los bajos niveles de actividad física que habitualmente desarrollan los pacientes en hemodiálisis (*Johansen et al., 2000; Combe et al., 2001; Wybe et al., 2002; Kloppenburg et al., 2002*).

3.2 Aumento de las pérdidas proteicas:

La pérdida de nutrientes por el dializador no es relevante en el paciente estable y bien nutrido, pero ha de tenerse en cuenta cuando episodios intercurrentes afectan a enfermos precarios (*Lorenzo et al., 2002*). (Tabla V).

Tabla V. Durante el procedimiento de hemodiálisis existe una pérdida de proteínas derivada tanto de las pérdidas sanguíneas habituales durante el tratamiento, como de la pérdida de aminoácidos por los filtros de hemodiálisis.

Aumento de las pérdidas proteicas:

* Pérdidas sanguíneas (gastrointestinales o por diálisis): cada 100 ml de sangre supone la pérdida de 14-17 g. de proteínas.

* Pérdidas intradiálisis: durante cada sesión se pierden 6-8 g. de aminoácidos si la sesión de hemodiálisis tiene lugar en ayunas (de 9,3 +/- 2,7 si se usan filtros de alta permeabilidad) o 8-10 g. si la sesión de hemodiálisis tiene lugar en el periodo postprandial.

3.3 Diálisis como situación catabólica:

La hemodiálisis es un estado hipercatabólico que estimula la degradación de las proteínas (Borah *et al.*, 1978), con múltiples factores responsables (Lavilla *et al.*, 2000) (Tabla VI).

Tabla VI. Factores responsables del aumento del catabolismo proteico de los pacientes en hemodiálisis.

Aumento del catabolismo proteico:	
* Enfermedades y hospitalizaciones intercurrentes.	
* Acidosis metabólica :	
1.	Induce el <u>catabolismo de los aminoácidos</u> de cadena ramificada de metabolismo principalmente muscular al estimular la proteólisis por inducción de la transcripción de genes que codifican enzimas participantes en la proteólisis.
2.	Genera <u>resistencia a la insulina</u> .
3.	<u>Desmineralización ósea</u> por descenso de la sensibilidad al calcio plasmático de la PTHI).
4.	Su corrección mejora el <u>balance nitrogenado</u> . Se recomienda mantener unos niveles séricos de bicarbonato mayores de 20 mEq/L.
* Catabolismo asociado a hemodiálisis: situación inflamatoria crónica derivada de la bioincompatibilidad de las membranas, líneas, catéteres y líquidos de intercambio habitualmente usados para hemodiálisis.	
* Disfunción del eje endocrino hormona del crecimiento/ factor de crecimiento similar a la insulina: hormona anabólica que inhibe la proteólisis. La uremia produce déficit de secreción y resistencia periférica a la insulina y reducción de la somatomedina C (mediador biológico de la hormona de crecimiento).	
* Efectos catabólicos de otras hormonas:	
1.	<u>Paratiroidea</u> : la PTH estimula el catabolismo proteico muscular y la neoglucogénesis, induce insulinopenia y reduce su utilización periférica. Se considera una toxina urémica.
2.	<u>Cortisol y glucagón</u> : se encuentran elevados en la uremia, favorecen la desnutrición y la proteólisis, y antagonizan el efecto anabolizante de la insulina.
3.	<u>Vitamina D</u> y sus metabolitos: Estimulan la síntesis proteica del músculo esquelético; dada la deficiencia habitual existente, se facilitaría la pérdida proteica en músculo esquelético.

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

4. CONSECUENCIAS DE LA MALNUTRICIÓN EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS

La malnutrición, en el sentido de desnutrición, es un síndrome determinado por un estado de carencia prolongada, fundamentalmente de energía y proteínas, cuya resultante final es la existencia de un balance metabólico negativo, que se traduce en numerosas consecuencias clínicas apreciadas en una doble vertiente: morfológica y funcional.

La carencia de energía, que es aportada en forma de hidratos de carbono y grasas sobre todo, va a dar lugar a trastornos predominantemente morfológicos, con pérdida de peso y del panículo adiposo, alteraciones en la turgencia de la piel, etc.

La falta de aporte de principios inmediatos, vitaminas y oligoelementos, que son nuestros elementos plásticos y biocatalizadores, se reflejará en trastornos de índole funcional fundamentalmente. Alteraciones del metabolismo de las grasas, de los hidratos de carbono, tendencia a la hipoglucemia y a la hipotermia son ejemplos de ello.

De forma progresiva, se van produciendo modificaciones en tubo digestivo, con atrofia de mucosas y subsiguiente malabsorción y alteraciones inmunitarias sobre todo en la inmunidad celular, con gran tendencia a infecciones, que agravarán el estado carencial, convirtiéndose en un círculo vicioso (*Galindo P, 1999*).

Las secuelas de la malnutrición son numerosas e incluyen consecuencias directas e indirectas (*Guarnieri et al., 1997*):

Directas:

- Mala curación de las heridas.
- Descenso de resistencia a episodios intercurrentes.
- Retraso en la rehabilitación.
- Susceptibilidad a contraer infecciones.
- Intolerancia hemodinámica a la diálisis.

- Depresión, astenia.

Indirectas:

- Aumento de la morbimortalidad, principalmente de etiología cardiovascular.

- Incremento de las estancias hospitalarias.

- Aumento del coste en el tratamiento del paciente renal.

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

5. VALORACIÓN NUTRICIONAL.

No existe un parámetro de medida del estado de nutrición que nos pueda servir de patrón, ni tampoco criterios universalmente aceptados por lo que el diagnóstico de malnutrición, salvo en casos muy evidentes, es difícil y por tanto también lo será la determinación de su prevalencia.

Como norma, habrá que pensar en la presencia de malnutrición ante un enfermo con un descenso de la ingesta proteica por debajo de 0,75 mg/kg/día, de la ingesta calórica por debajo de 20 Kcal/kg/día, de una concentración de albúmina sérica inferior a 4 g/dl y descenso de otros índices nutricionales como la transferrina.

En la actualidad, los recursos más utilizados para realizar la evaluación de la situación nutricional del paciente son:

- * *Entrevista al paciente.*
- * *Valoración de la ingesta alimentaria.*
- * *Valoración subjetiva global.*
- * *Exploración física.*
- * *Bioimpedancia.*
- * *Dexa.*
- * *Test de laboratorio.*
- * *Vitaminas y oligoelementos.*

5. 1 Entrevista al paciente

Sintomatología como náuseas, vómitos y anorexia, así como cambios recientes en el peso corporal, deben ser cuidadosamente evaluados con el fin de discernir su causa.

El estado nutricional también puede verse afectado por condiciones médicas crónicas, como la insuficiencia cardiaca, la diabetes, diversas enfermedades gastrointestinales y la depresión.

La toma de fármacos puede limitar la ingesta de alimentos por generarse dispepsia secundaria a la toma de quelantes del fósforo o suplementos orales de hierro. El catabolismo proteico puede verse incrementado por la administración de esteroides o algunos antibióticos.

5.2 Valoración de la ingesta alimentaria

El recuento de la ingesta alimentaria del paciente, determinada tanto los días de hemodiálisis como de no diálisis, puede darnos información sobre la ingesta de proteínas, grasas y carbohidratos. En los días de diálisis, la ingesta alimentaria es, aproximadamente, un 20% inferior a los días de no diálisis. Esto se debe a la interrupción de la rutina del paciente y tal vez a algunos efectos secundarios relacionados con el tratamiento ya comentados.

5.3 Valoración subjetiva global (SGA)

Es un sistema semicuantitativo nutricional basado en datos de la historia clínica y examen físico del paciente (*Detsky et al., 1987*). Estima de forma global las reservas proteicas energéticas del sujeto; aplicado en pacientes en hemodiálisis es denominado “store de malnutrición en diálisis” (*Enia et al, 1993*) o DMS e incluye los parámetros del test convencional (SGA) teniendo en cuenta el tiempo de diálisis y comorbilidad del paciente:

Forman parte de esta valoración:

Basadas en la historia clínica

- 1.- Pérdida de peso reciente (en los 6 últimos meses): una pérdida de peso menor del 5% se considera leve, entre 5-10% moderada y más de un 10% grave.
- 2.- Ingesta dietética: cambio en el consumo de alimentos (dieta oral sólida o líquida/ayuno).
- 3.- Existencia de síntomas gastrointestinales que limitan una ingesta normal.
- 4.- Capacidad funcional: valoración de la capacidad y modo de realización de las actividades cotidianas como asearse, levantarse, toser, etc.
- 5.- Comorbilidad (enfermedad de otros órganos), incluyendo el número de años en hemodiálisis, ya que en la actualidad, más de cuatro años en tratamiento de diálisis se considera un factor mórbido alto.

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

Basadas en la observación del paciente

- 1.- Atrofia muscular (cuadriceps y deltoides).
- 2.- Presencia de edemas en zonas declives (tobillos y región sacra).
- 3.- Grasa subcutánea (pliegue tricípital).

De estas observaciones se obtiene un Score: Puntuación: 7: normalidad, 7-20: leve desnutrición. 20-35: moderada desnutrición. >35: desnutrición severa.

Este método está siendo muy utilizado. Autores como *Stenvinkel et al., 1999; Heimburger et al., 2000; Kaysen et al., 1997; 2000*; mostrando su correlación tanto con valores nutricionales (albúmina) como inflamatorios (Proteína C reactiva).

5.4 Exploración física

La estimación global del estado nutricional se puede realizar por:

Antropometría

Puede proporcionar un método relativamente exacto de medición de la grasa corporal y los depósitos proteicos. Generalmente, las anomalías antropométricas se detectan comparando los datos de un paciente con las medidas estándar tomadas a un grupo de sujetos normales que no padecen enfermedades.

Las medidas del espesor de los pliegues de la piel (tríceps y subescapular) con “calipers” pueden proporcionar información sobre los *depósitos de grasa*.

La circunferencia muscular del antebrazo da una estimación de la *masa proteica* somática y ha sido utilizada como método más fiable (*Kopple et al., 1989*), (*Nelson et al., 1990*) para establecer el estado nutricional de los pacientes con insuficiencia renal crónica. Sin embargo, este tipo de comparación, dificulta la atribución de las anomalías antropométricas a la IRC en lugar de a otra enfermedad que es la causa de la

misma, o a fármacos que el paciente está tomando, a la edad del paciente, etc. y son relativamente insensibles, estando alteradas, sólo cuando es avanzado el estado de desnutrición.

Además es difícil medir la circunferencia del brazo exactamente en el mismo sitio, asegurarse la ausencia de contracción de los músculos del brazo o cambios derivados por el estado del acceso vascular de diálisis del paciente, cuando son de aplicación en estudios longitudinales en amplios periodos de tiempo.

El Índice de masa corporal (BMI, IMC) o índice de Quetelet

Es un indicador muy útil de la cantidad de grasa del cuerpo. Se calcula dividiendo el peso del paciente en kilogramos por el cuadrado de la altura en metros. Constituye una medida fiable, sencilla y representativa de la situación nutricional de los pacientes. La interpretación de su rango de valores según el Comité de Expertos de la OMS año 1985 es el siguiente:

<i>IMC</i>	<i>CLASIFICACIÓN</i>
<18,5 kg/m ²	Bajo peso
18,5-24,9 kg/ m ²	Normal
25-29,9 kg/ m ²	Sobrepeso Grado 1: Sobrepeso
30-39,9 kg/m ²	Sobrepeso Grado 2: Obesidad
>40 kg/ m ²	Sobrepeso.Grado.3:Obesidad mórbida.

Este tipo de medida tampoco permite atribuir las anomalías encontradas a una patología determinada, pero son fácilmente reproducibles, permitiendo establecer tanto puntualmente como a lo largo del tiempo una medida de la situación nutricional del paciente.

El sobrepeso (IMC superior a 25) es la alteración nutricional más frecuente en los países occidentalizados, y según algunos autores como *Fleischman et al (1999)*, este efecto se transmite al paciente urémico estable, constituyendo la anormalidad nutricional más prevalente tanto en la etapa

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

prediálisis como en hemodiálisis, 25-40% según las series; sin embargo, y de forma contraria, para *Lazarous (1993)* la anomalía nutricional más manifiesta, es el bajo peso en los pacientes en Hemodiálisis como tradicionalmente se viene manteniendo.

5.5. Bioimpedancia

Técnica para determinar la composición corporal de forma más precisa, pero también más sofisticada y costosa que la antropometría.

La bioimpedancia se basa en asumir que la masa libre de grasa tiene una densidad constante y que la mayor parte de sus componentes (proteínas, agua, electrolitos y hueso) están presentes en unas proporciones fijas y se lleva a cabo mediante la medición de la resistencia y reactancia cuando una corriente eléctrica alterna constante se aplica al paciente. Se usan ecuaciones empíricas para predecir la cantidad total de agua y la masa corporal total. Se correlaciona de un modo importante con otros predictores del estado nutricional, como las medidas antropométricas o los valores de albúmina sérica.

El estudio de *Maggiore (1996)* demostró un aumento significativo de la mortalidad de los pacientes en hemodiálisis con un ángulo de fase por debajo del percentil 25 (4,5 Rad. en hombres, 4,2 Rad. en mujeres), comparado con pacientes con valores mayores de ángulo, incluso después de corregir otros valores predictores del estado nutricional como los niveles de albúmina sérica.

Es una técnica precisa e irradia poco; permite analizar, si se quiere, diferentes regiones corporales por separado; sin embargo, es cara, poco asequible para el médico nefrólogo, y además, los cambios del volumen extracelular de los enfermos en diálisis son una limitación para interpretar la masa magra en éstos enfermos, por lo que no es recomendada para valorar de forma rutinaria el estado nutricional de los pacientes (*Schulman y Himmelfarb, 2005*).

5.6. DEXA

La absorciometría con rayos X de doble energía (DEXA) puede estimar la mineralización ósea, grasa y distribución de la masa muscular de forma directa, por lo que se considera superior a otros métodos no invasivos para determinar la composición corporal en pacientes en hemodiálisis (*Pollock et al., 1996*). Su elevado coste impide la utilización periódica para evaluar la situación nutricional de los pacientes.

5.7. Test de Laboratorio

Son múltiples los parámetros de laboratorio que pueden colaborar en la evaluación del estado nutricional de los paciente, algunas determinaciones bioquímicas nos servirán para estimar los depósitos de proteínas viscerales (albúmina, transferrina, prealbúmina , proteína unida a retinol, somatomedina, proteínas de fase aguda, fibronectina, pseudocolinesterasa y ribonucleasa), las reservas estáticas de proteínas (creatinina sérica, índice creatinina/altura, 3-metilhistidina), otras estimaciones de las reservas de proteínas (concentraciones en plasma y músculo de aminoácidos, balance de nitrógeno), la inmunocompetencia (linfocitos totales, proteínas del complemento, test de sensibilidad cutánea), el estado hidroelectrolítico y ácido base, y la hiperlipidemia (triglicéridos y colesterol)... pero realizar todas estas técnicas, para el control del paciente crónico renal a largo plazo son costosas, y su uso no se ha generalizado.

Comentamos a continuación, algunas de las utilizadas para la realización de nuestro estudio, y de mayor utilidad clínica.

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

5.7.1 Albúmina sérica

Proteína de peso molecular 69 KD, sintetizada en el hígado.

Su concentración sérica es el índice nutricional examinado de forma más extensa en casi todas las poblaciones de pacientes, y ello es debido a la fácil disponibilidad de su medición y a la asociación con la evolución clínica (*Schulman G., Himmelfarb J., 2005.*)

Se suele utilizar como un índice de la nutrición proteica visceral. Tiene una vida media de veinte días y, por lo tanto, reacciona lentamente a los cambios de los depósitos de proteínas, siendo un indicador tardío de desnutrición en los procesos agudos.

Los niveles séricos de albúmina dependen íntimamente de la cantidad de proteínas ingeridas con la dieta, si bien ha de tenerse en cuenta que en los pacientes en hemodiálisis la inflamación y la ingesta de proteínas con la dieta ejercen efectos competitivos sobre la concentración sérica de albúmina (*Kaysen et al., 2001*).

Sin embargo, para la estimación de la situación nutricional de pacientes con afecciones crónicas, se erige como el marcador de laboratorio de desnutrición proteica que más trascendencia ha demostrado en amplios estudios epidemiológicos ya que se ha visto como sólo niveles plasmáticos mayores a 4 g /dl corresponden a una situación de normalidad nutricional y asociada a los menores niveles de morbimortalidad en pacientes con insuficiencia renal en programa de hemodiálisis periódica. (*Lowrie et al., 1990; Owen et al., 1993; Foley et al., 1996*).

Los niveles de albúmina sérica inferiores a 3,5 g/dl son un importante predictor de la tasa de mortalidad y hospitalización en pacientes crónicos en hemodiálisis (*Lowrie et al., 1990*) fundamentalmente por problemas cardiovasculares, cosa que sin embargo no ocurre en la población general (*Folson et al., 1995*), sugiriendo por tanto el hecho, que bajos niveles de albúmina “per se” no contribuyen necesariamente a la mortalidad cardiovascular, sino que, tal y como sugiere *Koch et al. (1997)* podría reflejar más bien, la presencia de una enfermedad sistémica en los pacientes en diálisis. El riesgo de mortalidad aumenta de forma espectacular cuando la albúmina sérica disminuye a menos de 3 g/dl según revelaron los trabajos publicados por *Owen et al. (1993)* y *Churchill et al. (1992)*.

La hipoalbuminemia en hemodiálisis tiene un origen multifactorial (*Yeun JY, Kaysen GA, 1998*), puede deberse a:

a) Disminución de su síntesis por:

1. Falta de aporte: ingesta inadecuada o insuficiente.
2. Dosis inadecuadas de hemodiálisis.
3. Inflamación: el nivel sérico de proteínas de fase aguda, como la Proteína C reactiva y el amiloide A sérico, tienen mayor impacto sobre el nivel sérico de albúmina que sobre el catabolismo proteico como revelan los estudios de *Kaysen et al. (1995, 1997, 2000)*.

b) Expansión del volumen plasmático (situaciones de edema).

c) Redistribución de la albúmina entre los espacios intra y extracelular.

e) Pérdidas exógenas.

f) Aumento de su catabolismo: procesos intercurrentes y la discutida inflamación asociada a diálisis.

5.7.2 Transferrina sérica

Es una globulina de 90 KD, principal proteína transportadora del hierro plasmático. Sintetizada en el hígado, tiene una vida media de 8- 12 días; sus niveles plasmáticos normalmente oscilan entre 185-405 mg/dl, son similares en hombres y mujeres, disminuyendo levemente con la edad. Se encuentran valores bajos en enfermedades infecciosas, neoplasias, enfermedades hepatocelulares, malnutrición, deficiencia genética y síndrome nefrótico, sus niveles plasmáticos pueden encontrarse elevados en situaciones de depleción de hierro, embarazo, elevación de estrógenos y progesterona.

Se ha sugerido que la transferrina sérica es un indicador más fiable de la nutrición proteica ya que es más sensible a la deficiencia proteica y cambia más rápidamente con una dieta inadecuada (*McFarlane et al., 1969; Ooi et al., 1972*), aunque puede aumentar si los depósitos de hierro se han agotado, o se han reducido hasta alcanzar el 50% debido a enfermedades

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

crónicas. Autores como *Neyra (2000)* proponen a pesar de ello, la medida de transferrina como marcador más precoz que la albúmina en las situaciones de desnutrición.

Lucas et al. en 1986 puso de manifiesto que los cambios en la albúmina y en la transferrina sérica pueden no estar correlacionados con los cambios antropométricos, sin embargo, estudios nutricionales posteriores comparando la situación nutricional según el SGA con distintos parámetros bioquímicos nutricionales (*Kalantar 1998*) demuestran que la transferrina es el valor que más fuertemente se correlaciona con el estado nutricional, no obstante, no existen estudios a largo plazo que lo validen. En la actualidad, a la transferrina se le considera el valor añadido de marcador de los procesos inflamatorios como reactante de fase aguda (*Kalantar 2001,2004*).

5.7.3 Prealbúmina

Proteína de 54, D, sintetizada en el hígado, su función es transportar la tiroxina e indirectamente la Vitamina A, por lo que los niveles de prealbúmina sérica pueden elevarse por la interacción con la proteína que se une al retinol.

En humanos, se ha visto como aumenta de forma paralela a la ingesta proteica y calórica y desciende cuando la ingesta proteica es inadecuada; al tener una vida media relativamente corta (2-3 días) ha sido propuesta como un marcador más sensible del estado nutricional e inflamatorio de los pacientes, en comparación a albúmina sérica, así como predictor de mortalidad en nuestra población cuando sus valores descienden bajo 25 mg/dl (*Chertow et al., 2000*). A pesar de ello, en la actualidad no queda definida la concentración óptima en sangre. En individuos no urémicos se considera adecuado niveles por encima de 30 mg/dl, en pacientes urémicos no está claramente definido, y además, su concentración depende parcialmente del filtrado glomerular.

5.7.4 Nitrógeno ureico sérico

Dado que el nitrógeno liberado en el catabolismo de las proteínas y en el de los aminoácidos se transforma casi por completo en urea, la excreción de nitrógeno ureico debe cambiar en proporción directa a la

ingesta de proteínas tanto en sujetos sanos, como en pacientes sometidos a diálisis (*Maroni et al., 1985*).

La urea, que se sintetiza principalmente en el hígado, representa el producto final del metabolismo proteico de la dieta. Una vez que se genera urea, el riñón es el lugar predominante de su excreción. Un cuarto de dicha urea es metabolizada en el intestino y el amonio producido se reconvierte en urea. Así, la mayor parte de la urea es finalmente excretada por los riñones. Su bajo peso molecular (60 Daltons) la hace fácilmente dializable, por lo que persiste su valor como marcador de la ingesta proteica (con limitación de situaciones catabólicas, hemorragia digestiva o destrucción tisular) (*Maroni et al., 1985*).

Los valores prediálisis mayores de 150 mg/dl o menores de 60 mg/dl se asocian a un riesgo de mortalidad más elevado en pacientes dializados con un KT/V de aproximadamente de 1,0 y no si se asocian a KT/V más elevados (*Reaich, Mitch, 1997*).

5.7.5 Creatinina plasmática

La producción de creatinina es proporcional a la masa muscular, y se produce y se suelta desde el músculo a un ritmo que varía muy poco (10 al 15%) de un día a otro, pueden producirse, sin embargo, cambios importantes después de periodos largos si ha habido cambios en dicha masa muscular.

El valor medio habitual en los pacientes en hemodiálisis es de 12-15 mg/dl, con un rango de 8 a 20 mg/dl según la masa muscular del enfermo. Paradójicamente, en los pacientes en diálisis, los niveles de creatinina elevados se asocian a un riesgo bajo de mortalidad, probablemente, porque el nivel plasmático de creatinina es un indicador de la masa muscular y del estado nutricional (*Schulmann y Himmelfarb, 2005*).

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

5.7.6 Colesterol plasmático

El nivel del colesterol sérico es un indicador del estado nutricional. Un nivel prediálisis de 200-250 mg/dl se asocia a la mortalidad más baja en los pacientes en diálisis. Aunque la causa más frecuente de morbimortalidad en nuestros pacientes es la cardiovascular, y en la población general la hipercolesterinemia es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular, de forma contradictoria, *Dwyer* y colaboradores (*grupo de estudio Hemo, 1998*) muestran como niveles bajos de colesterol, especialmente inferiores a 150 mg/dl, se asocian a un riesgo de mortalidad más elevado, probablemente porque reflejan un estado de nutrición deficiente.

5.7.7 Hematocrito

La anemia es una complicación frecuente de la uremia, que aparece en los estadios iniciales de la insuficiencia renal; su principal causa es el déficit de producción renal de eritropoyetina, una glicoproteína de 30400 daltons, producida en las células endoteliales de los capilares peritubulares del riñón.

El tratamiento específico es la administración de eritropoyetina humana recombinante (r-HuEPO) o daerbopoetina, una nueva proteína estimulante de la eritropoyesis análoga de la anterior. Las causas más frecuentes de resistencia parcial (necesitar dosis elevadas) o total (necesitar dosis iguales o superiores a 250 unidades internacionales por kilo de peso del paciente en caso de eritropoyetina o 1,5 microgramos por kilo de peso en caso de la daerbopoetina) son déficit de hierro (actualmente prácticamente inexistente por la infusión parenteral del mismo), pérdidas hemáticas, cuadros de infección, inflamación, desnutrición y déficits vitamínicos (vitamina B12 y ácido fólico).

La desnutrición parece relacionarse con mayores necesidades de aporte de hierro y eritropoyetina para mantener niveles adecuados de hemoglobina (11-12,5 g /dl) (*Locatelli et al., 2001*).

5.7.8. Vitaminas y oligoelementos

Vitaminas

Los pacientes en hemodiálisis pueden desarrollar déficit de vitaminas hidrosolubles a no ser que reciban suplementos diarios. Los déficits vitamínicos son secundarios a su escasa ingesta, a la interferencia en su absorción por otros fármacos o la misma uremia, alteraciones de su metabolismo y a pérdidas durante la diálisis (*Descombes et al., 1993. Makoff et al., 1999*).

Todo paciente en diálisis debe recibir suplementos de ácido fólico y vitamina B.

Puesto que el ácido fólico abunda en alimentos que muchas veces se limitan en los pacientes en diálisis, debido a su alto contenido en potasio, con frecuencia los niveles de folato están reducidos en el suero y hematíes, se aconseja su administración (*Kopple et al., 1975*) para optimizar el tratamiento de la anemia con eritropoyetina a dosis de 1 mg al día.

Hay evidencias también de bajos niveles en plasma y hematíes de los pacientes en hemodiálisis de vitamina B6 (piridoxina), recomendándose una suplementación de 10 mg al día. Aunque déficits de vitamina B1 (Tiamina) se han descrito raramente en pacientes en hemodiálisis, la malnutrición severa y situaciones catabólicas (cirugía, infecciones) hacen recomendable en estas situaciones su suplementación a dosis de 1-5 mg. (*Schulman, Himmelfarb; 2005*)

Los suplementos de vitamina C (*Deicher y Horl, 2003*) clásicamente se han limitado a menos de 100 mg/24 horas, ya que teóricamente dosis superiores podrían aumentar en sangre un metabolito del ácido ascórbico, el oxalato. La hiperoxalemia puede inducir la formación de cristales de oxalato cálcico a nivel visceral, tejidos blandos, articulaciones y vasos sanguíneos. En la actualidad se administra para mejorar la anemia a través de un aumento en la disponibilidad del hierro (*Cherng et al., 1999*), y por su capacidad antioxidante. Los trabajos de *Timini et al. (1998)*, *Ting et al. (1996)* y *Anderson et al. (1995)* mostraron como su administración mejora la relajación dependiente del endotelio, demostrando además la

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

implicación de las especies reactivas del oxígeno en la disfunción endotelial arteriosclerótica; a este respecto sigue sin estar consensuada la dosis óptima a administrar, así como los niveles de ferritina del paciente que eviten que la vitamina C genere el efecto contrario, ya que la oxidación del hierro parenteral, puede tener un efecto prooxidante contrario al beneficio que se pretende con su suplementación. (Tarnag *et al.*, 1999)

Las concentraciones séricas de vitamina A se encuentran habitualmente elevadas en los pacientes en hemodiálisis debido al incremento en los niveles séricos de proteína que une el retinol, la disminución del catabolismo renal y el hecho de que la diálisis no puede eliminar la vitamina A. Su exceso puede conducir a alteraciones del metabolismo del calcio, los lípidos y provocar anemia (Werb *et al.*, 1979).

Los suplementos de vitamina D son una valiosa ayuda en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario. La conducta se basa en el balance entre disminuir los niveles de hormona paratiroidea y evitar la hipercalcemia o el aumento en el producto calcio-fósforo.

La vitamina E, habitualmente no es suplementada en los pacientes en hemodiálisis, aunque estudios recientes muestran aumento de la supervivencia de los eritrocitos y disminución de la morbimortalidad cardiovascular tras la suplementación (800 Unidades internacionales al día). Por su capacidad antioxidante, se ha visto tanto en sanos como en pacientes en hemodiálisis, que disminuye el riesgo cardiovascular. (Boaz *et al.*, 2000)

La vitamina K puede encontrarse disminuida en los pacientes que reciben antibióticos que suprimen la vitamina K por la flora intestinal. En estas circunstancias, los suplementos con 7,5 mg de vitamina K cada semana pueden resultar beneficiosos.

Oligoelementos y L- carnitina

En condiciones fisiológicas, los depósitos de hierro (que normalmente equivalen a 800-1200 mg) se reciclan casi en su totalidad a través de diversos compuestos con actividad biológica, como la hemoglobina, y cada día sólo se pierde alrededor de 1 mg de hierro. Puesto que el aporte de hierro de la dieta occidental normal oscila en torno a 15

mg/24 horas, las deficiencias son raras, en ausencia de pérdidas sanguíneas. Por el contrario, estos depósitos suelen disminuir en los pacientes hemodializados, a consecuencia tanto del aumento de las pérdidas de sangre como de la menor absorción gastrointestinal del hierro. Además, la propia hemodiálisis y la extracción de muestras de sangre para distintas pruebas comportan una pérdida sanguínea anual variable, próxima a 2500 ml. Esta cifra supone una pérdida anual de hierro de al menos de 1000 mg, sumada a las pérdidas digestivas habituales de 1 mg/día, que pueden ser aún mayores en el caso del paciente renal. Los requerimientos de hierro disponible aumentan aún más cuando se administran estimulantes de la serie roja (r-HuEPO y daerbopoetina): durante los tres primeros meses de administración del fármaco se requieren aproximadamente 1.000 mg adicionales, de los que 400mg se destinan a reemplazar las pérdidas hemáticas. Las determinaciones más útiles para calcular la dosis de hierro parenteral a administrar, son los niveles plasmáticos de ferritina conjuntamente con el índice de saturación de transferrina (*Guías Terapeuticas Europeas, 2000*).

En los pacientes con insuficiencia renal crónica, el hierro debe hallarse en balance equilibrado y encontrarse en cantidad suficiente para mantener una concentración de hemoglobina (Hb) no inferior a 11 g/dl (hematocrito no inferior a 33%); Para obtener y mantener esta concentración deseable de Hb, administramos hierro parenteral suficiente a todos los pacientes hasta alcanzar: (*Guías Terapeuticas Europeas, 2000*).

- ferritina sérica $\geq 100 \mu\text{g/l}$.
- Índice de saturación de transferrina (IST) $> 20\%$.

En la práctica, para obtener estos valores mínimos es necesario perseguir los valores óptimos siguientes:

- ferritina sérica de 200 a 500 $\mu\text{g/l}$
- IST de 30- 40%

Salvo el hierro, se sabe poco acerca de la entrada y metabolismo del resto de los oligoelementos en la población en diálisis. En algunos casos, niveles disminuidos en suero se acompañan de niveles superiores a los normales en los tejidos; la importancia clínica de estos hallazgos es aún desconocida, no existiendo por tanto recomendaciones en la suplementación de oligoelementos en nuestros pacientes. La deficiencia de zinc puede estar presente en pacientes en hemodiálisis, aunque se administra ocasionalmente, algunos estudios relacionan su déficit con anorexia, diarrea,

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

acrodermatitis, alteraciones del gusto, disfunción sexual y balance nitrogenado negativo (*Rodger et al., 1989 (Richard et al., 1991)*).

En pacientes en hemodiálisis, los niveles de selenio pueden estar bajos, el déficit se ha relacionado con dolores musculares, calambres y miocardiopatía. Algunos autores también apuestan por su suplementación por su efecto antioxidante, en prevención de neoplasias, enfermedad cardiovascular e infertilidad. No existen recomendaciones genéricas de su suplementación (*Schulman y Himmelfarb, 2005*).

La L- Carnitina es un constituyente natural de las células y desarrolla un papel fundamental en la utilización de los lípidos en la musculatura esquelética y cardíaca, en el paciente renal existe un déficit absoluto por inadecuada producción renal y por pérdidas de L- carnitina durante el tratamiento hemodialítico. Es el agente transportador específico de los ácidos grasos a través de la membrana mitocondrial al interior de las mitocondrias, lugar donde se verifica la betaoxidación de dichos ácidos, los cuales representan la principal fuente energética para el miocardio y los músculos. Su suplementación:

- Mejora el perfil lipídico (lipoproteínas de baja densidad) disminuyendo el riesgo aterogénico por incrementar el metabolismo oxidativo mitocondrial.

- Aumenta la albúmina y hematocrito, al parecer (*Vesela et al, 2001*) por aumentar la sensibilidad a la eritropoyetina y la resistencia de la membrana de los hematíes.

6. NUTRICIÓN - ARTERIOSCLEROSIS ACELERADA – INFLAMACIÓN - PROTEINA C REACTIVA

6.1. Nutrición.

En pacientes con insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis que se encuentran clínicamente estables se detecta un aparente déficit de ingesta calórica (en un 30% por debajo de los requerimientos en el 70-85% de los enfermos), que prevalece sobre la ingesta proteica (entre 0,8-1,1 g/kg/día en la mayoría de los pacientes, *Wybe et al., 2002*). Esto no debe extrañar, ya que la proporción de calorías procedentes de las proteínas suele ser alta en la población general de nuestra sociedad.

La ingesta de fósforo (que es proporcional a la proteica), en general, está un 30% por encima de la capacidad de depuración de una diálisis estándar. Por el contrario, la ingesta de calcio y hierro resulta insuficiente, por lo que los suplementos son necesarios en la mayoría de los pacientes.

En la actualidad se sugiere que la ingesta recomendada por las guías K/DOQI anteriormente expuesta debía ser modificada, recomendado menores niveles, ya que múltiples estudios, entre los que se encuentran los realizados por *Rocco (2002)* o *Dwyer (Grupo de estudio Hemo, 1998)* muestran como los objetivos ideales marcados por dichas guías, no son alcanzados por el 76% de los pacientes y sin embargo no existe correlación con disminución en las medidas antropométricas. La elevada ingesta proteica puede conducir a hiperfosfatemia y aumento de morbimortalidad según estos autores, recomendando por ello niveles de ingesta proteica de 0,83 g/kg, similares a la población normal. (*Bergstrom et al., 1995; Rocco et al., 2002*).

A pesar de que los registros recogen frecuentemente una ingesta calórica subóptima, (*Wyde et al., 2002*), y la alta prevalencia de malnutrición en los pacientes, el sobrepeso según algunos autores, puede ser la principal alteración nutricional en diálisis y predomina en pacientes de mayor edad, mujeres y diabéticos tipo 2. La obesidad (grado mayor de

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

sobrepeso) está descrita con más frecuencia en mujeres y en pacientes con mayor aporte calórico. Por tanto, es lógico pensar que la hemodiálisis no produce obesidad, lo que ocurre es que el sobrepeso aparece en más del 50% de la población general en nuestra sociedad, y este patrón se extiende a la población en diálisis, siempre que los pacientes estén bien dializados y libres de complicaciones y eventos catabólicos. Aunque también, todos los estudios realizados con largas series de enfermos, apuntan que los pacientes en diálisis tienen menos peso (menos BMI) que sus equivalentes en edad y sexo de la población general.

6.2. Arteriosclerosis acelerada

Por tanto, si el estado de nutrición de nuestros pacientes es adecuado, y extrapolable a lo que ocurre en el resto de la población, la hemodiálisis por sí, debe ser una situación catabólica, y son los efectos de la misma, a largo plazo, lo que desencadena el estado responsable del aumento de morbimortalidad, sobre todo de etiología cardiovascular.

La uremia se acompaña de una serie de cambios estructurales del sistema circulatorio, que pueden considerarse como responsables primordiales de las alteraciones cardiovasculares de los enfermos renales crónicos. El núcleo central de estas alteraciones es un cuadro de arteriosclerosis grave con calcificación vascular, que condiciona a su vez, diversas adaptaciones del sistema circulatorio en su conjunto. Si bien los pacientes urémicos constituyen una población de riesgo cardiovascular elevado, no está establecido en qué medida sus circunstancias son diferentes a las de otros enfermos arterioscleróticos y, en caso afirmativo, en qué consisten estas diferencias. La acelerada evolución y gravedad de la patología arteriosclerótica en la uremia constituyen indicios a favor de la existencia de una situación patológica diferenciada (*Lidner et al., 1974; Jungers et al., 1997; 1999*).

En el Registro de 2001 de la sociedad española de Nefrología, la enfermedad cardiovascular fue responsable del 56% de los fallecimientos de pacientes en diálisis, los episodios cardiovasculares eran alrededor de 30 veces más frecuentes y con una proporción extremadamente alta de episodios evolución fatal, comparando con controles sin enfermedad renal.

Los factores de riesgo cardiovascular clásicos descritos por Framingham:

- Edad avanzada.
- Tabaquismo.
- Hipertensión arterial.
- Diabetes.
- Dislipemias.
- Sedentarismo.

Son frecuentes en los pacientes en hemodiálisis, y pueden colaborar en la elevada prevalencia de esta patología. Aunque en la actualidad, varios estudios hablan de la existencia de una “epidemiología cardiovascular inversa” (*Kalantar et al., 2003*) en pacientes en hemodiálisis, y donde la muerte por causa cardiovascular viene precedida de niveles de tensión arterial y lípidos más bajos.

La diferencia de muerte por causa cardiovascular es más pequeña en los pacientes más ancianos (con edades superiores a los 65 años), donde el riesgo de padecer patología cardiovascular es 5 veces mayor que en la población general, sin embargo, se ha visto como en pacientes jóvenes, el riesgo puede llegar a ser hasta 10-20 veces mayor (*Levey et al., 1998; 1999*) ajustado por edad, sexo, raza, diabetes, hiperlipemia y tabaquismo. (*Cheung et al., 2000*).

Dados estos hallazgos, parece que los factores de riesgo clásicos de Framingham son relativamente menos importantes en los jóvenes, habiéndose implicado otros factores específicamente relacionados con la diálisis “per se” (*Cases A, 2004*), como son:

- Hiperparatiroidismo.
- Anemia.
- Hiperhomocisteinemia (*Kunz et al., 1999*).
- Inflamación.
- Infecciones: *Chlamidia pneumoniae* (*Stevinkel et al., 1999; Zoccali et al., 2002*).
- Oxidación de lipoproteínas de baja densidad.
- Generación de radicales libres por bioincompatibilidad de los líquidos y materiales utilizados en la técnica de hemodiálisis.
- Acidosis metabólica.

6.3. Inflamación.

Algunos estudios muestran asociación entre proteínas reactantes de fase aguda (indicadores de inflamación) con malnutrición y enfermedad cardíaca isquémica y enfermedad cerebrovascular (*Zimmermann et al., 1999; Wanner et al., 2002; Stevinkel et al., 2002; Pecoits et al., 2002*). La inflamación crónica puede ser el mayor determinante del “síndrome de hemodiálisis” caracterizado por malnutrición, caquexia y vasculopatía, y responsable de la alta mortalidad y morbilidad en pacientes en hemodiálisis.

Un perfecto balance ente los mecanismos prooxidantes y antioxidantes representan la condición “sine qua non” para el bienestar humano.

Los elementos prooxidantes son una larga variedad de peligrosas especies reactivas del oxígeno originadas del anión superóxido, producto de la reacción respiratoria en la membrana interna mitocondrial. Un incremento en la producción de aniones superóxido resultan de otros procesos enzimáticos como la activación de la NADPH oxidasa durante la activación de polimorfonucleares y linfocitos, xantina oxidasa en los episodios isquémicos y ciclooxigenasa durante la síntesis de prostaglandinas.

La capacidad antioxidante individual depende de complejos sistemas de *moléculas* (tocoferol, carotenoides, selenio, ácido ascórbico y otros) y *enzimas* (como catalasa, superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa).

En pacientes en hemodiálisis existe un desequilibrio, principalmente caracterizado por una reducción de los sistemas enzimáticos (glutatión peroxidasa) y moléculas antioxidantes (fundamentalmente vitamina C y selenio) (*London et al., 1997*). La hemodiálisis podría ser por sí, responsable de la pérdida de moléculas antioxidantes como la vitamina C y Selenio (*Morena et al., 2002*), al perderse de forma rutinaria a través de los filtros durante las sesiones periódicas. La exposición a membranas de diálisis poco biocompatibles (especialmente celulósicas), la baja calidad bacteriológica del dializado, la presencia de cuerpos extraños (prótesis y catéteres de diálisis) también pueden contribuir.

No solo la hemodiálisis, sino también, drogas que habitualmente (*Chen et al., 1998*) utilizamos para mejorar la anemia de los pacientes (hierro parenteral y r-HuEPO), se postulan que pueden influir de forma negativa en el estado microinflamatorio de los pacientes, estimulando la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS): el hierro puede ser uno de los mayores inductores en la formación de radicales hidroxilo y la eritropoyetina por sí misma estimula el anión superóxido de FMLP (N-formil-methionyl-leucil-fenilalanina) estimulando por tanto la inflamación. (*Chen et al., 1997*)

Esta inflamación crónica, durante largo tiempo, induce un incremento en la producción de especies reactivas con el oxígeno, que al no verse equilibradas, por el defecto en la capacidad antioxidante de la uremia, podría ser responsable del envejecimiento acelerado característico (*Schomig et al., 2000; Schwedler et al., 2001*).

6.4. Proteína C reactiva.

La respuesta inflamatoria aguda/crónica conlleva la modulación de reactantes de fase aguda positivos (PCR, ferritina) y negativos (albúmina, transferrina).

La Proteína C reactiva y otros reactantes de fase aguda están alterados en la uremia sin un “aparente” proceso inflamatorio intercurrente, lo que orienta a que sea la enfermedad renal, o el tratamiento aplicado, el directamente responsable del fenómeno.

La importancia de la inflamación en la patogénesis de la arteriosclerosis está ahora bien establecida (*Ross et al., 1999*), y la Proteína C reactiva emerge como un sólido indicador de ambos procesos.

Desde que por primera vez en 1995 *Bergstrom* publicara la asociación entre elevación de PCR e incremento de mortalidad, algunos grupos han descrito hallazgos similares en pacientes en hemodiálisis (*Zimmermann et al., 1999; Iseki et al., 1999; Yeun et al., 2000*). Las evidencias existentes sugieren que la PCR es un índice preciso de la actividad inflamatoria y refleja de forma precisa la generación de citoquinas

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

pro inflamatorias como interleuquina 6 o factor de necrosis tumoral alfa. La inflamación crónica, con activación de la Proteína C reactiva, interleuquina 6, factor de necrosis tumoral alfa y otras citoquinas se asocia con la patología vascular, tanto en la población normal, como en los pacientes en hemodiálisis (*Herbelin et al., 1994*). El sistema cardiovascular, y particularmente la pared del vaso, es el órgano diana de los procesos inflamatorios (*Santoro et al., 2002*). De todas maneras, algunos estudios sugieren que la PCR, puede estar directamente relacionada en el desarrollo de la aterogénesis (*Torzewski et al., 1998; Amore et al., 2002*), al producir efectos proinflamatorios sobre las células endoteliales.

Concordantemente, niveles elevados de citoquinas proinflamatorias, también han demostrado estar asociadas a un incremento de mortalidad en los pacientes en hemodiálisis (*Zimmerman et al., 1999; Cavaillon et al., 1992*).

Los niveles séricos de PCR en los pacientes en hemodiálisis están marcadamente elevados según algunos autores (*Haubitz et al., 1990*), y en aproximadamente el 50% de los pacientes se encuentra por encima de los rangos normales, cuadruplicando en éstos pacientes el riesgo de patología cardiovascular (*Ross et al., 1999; Zoccali et al., 1998; Wanner y Metzger 2002*).

La Proteína C reactiva (PCR) tiene una estructura pentamérica con un peso molecular de 115kDa. Su función fisiológica no ha sido dilucidada definitivamente, pero puede actuar como factor aclarante de endotoxinas y opsonizar productos bacterianos.

Sus niveles plasmáticos, en los pacientes en hemodiálisis son de 5 a 10 veces más altos que en controles sanos, y son múltiples los factores que pueden concurrir en esta pronunciada respuesta inflamatoria (*Wanner et al., 2002*).

Tiene un elevado valor pronóstico de riesgo cardiovascular tanto en población general como en pacientes en hemodiálisis (*Bergstrom et al., 1995*), sin embargo existen muchas cuestiones no resueltas, por ejemplo, cómo la simple determinación de una proteína plasmática, con una corta vida media (19 horas), puede proporcionar tan importante información respecto al pronóstico a largo plazo de un paciente. Por otra parte, queda por

dilucidar su significado, existiendo diferentes hipótesis al respecto: la primera es que la PCR por sí misma sea dañina sobre el endotelio vascular, la segunda, que sea simplemente un marcador durante un episodio inflamatorio y la tercera, que pueda ser beneficiosa al ser capaz de limpiar y eliminar endotoxinas. (*Arici M, Walls J., 2001; Amore A., Coppo R., 2002; Warnner C., Metzger T., 2002*).

7. HOMOCISTEÍNA E HIPERHOMOCISTEINEMIA.

7.1. Generalidades

La homocisteína y su metabolismo han sido objeto de especial interés a partir de los años sesenta, cuando se describió un defecto genético caracterizado por una extraordinaria elevación de la concentración de homocisteína en plasma y un aumento en la excreción urinaria de homocisteína (homodímero de homocisteína), por lo que se le denominó homocistinuria (*Carson y Nelly, 1962*). El cuadro clínico de los pacientes que padecían homocistinuria cursaba con luxación del cristalino, signos y síntomas derivados de afectación ósea y neurológica, así como trombosis en venas y arterias de todos los calibres. Dos años más tarde, se demostró que el defecto molecular responsable de estas alteraciones era el déficit de la enzima cistationina beta sintetasa (C β S). Las oclusiones vasculares que se producen en esta enfermedad causan la muerte de aproximadamente el 50% de los individuos afectados antes de los 30 años de edad.

En el año 1969, *McCully* describe un paciente con un defecto en el metabolismo de la cobalamina (vitamina B12) que cursaba con elevación de la concentración de homocisteína plasmática, aumento en la excreción urinaria de homocistina, trombosis arterial y venosa, y otros signos y síntomas propios de la homocistinuria clásica.

Posteriormente, *Mudd et al. (1972)* describieron un paciente con deficiencia de la enzima metileno-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) que también presentaba una elevación muy importante de la concentración plasmática de homocisteína, homocistinuria, accidentes tromboembólicos de repetición y marcada afectación del sistema nervioso.

Estos tres defectos moleculares presentaban en común, un aumento de homocisteína en sangre y trombosis en arterias y venas de todos los calibres. Aunque en un principio no se prestó demasiada atención a esta relación, desde entonces un número creciente de estudios clínicos, epidemiológicos y experimentales han demostrado, de forma mayoritaria aunque no sin excepciones, que la elevación moderada de la concentración de homocisteína plasmática es un factor de riesgo frecuente e independiente

de padecer enfermedad cardiovascular en la población general (*Boushey et al., 1995; Welch GN, Loscalzo J, 1998*).

El hecho de que la determinación de homocisteína en plasma pueda detectar un nuevo factor de riesgo cardiovascular provoca un interés creciente entre los profesionales dedicados al diagnóstico, tratamiento, prevención e investigación de las enfermedades cardiovasculares, debido fundamentalmente a dos factores:

- Los estudios realizados hasta el momento sugieren que la hiperhomocisteinemia se encuentra presente en al menos un 20% de los pacientes con afectación de territorios vasculares, tanto arteriales como venosos (*Descombes et al., 2001*).

- Existe un tratamiento barato y potencialmente seguro (aunque faltan estudios a largo plazo), como es el aportar vitaminas específicas que logran normalizar, o al menos disminuir de forma muy notable, la mayor parte de las hiperhomocisteinemias. Sin embargo, la disminución de la morbimortalidad cardiovascular con dicho tratamiento solo queda probado en la actualidad en los pacientes con homocistinuria clásica (*Mudd et al., 1995*).

Uno de los limitantes más importantes que han impedido una difusión más amplia de los estudios de homocisteína plasmática ha sido la complejidad técnica de su determinación, usualmente cromatográfica. Sin embargo, recientemente se han desarrollado métodos inmunoquímicos para su determinación que permiten su automatización, e incluso su comercialización en forma de “kits”, de uso más sensible y fiable para laboratorios clínicos no especializados.

7.2. Metabolismo de la homocisteína

La homocisteína es un producto intermedio del metabolismo de la metionina, aminoácido esencial que es aportado por las proteínas de la dieta. Aproximadamente el 50% de la homocisteína se combina en forma irreversible con la serina y genera cistationina a través de la vía de

transulfuración en la que interviene la enzima CBS y su cofactor la vitamina B6. La homocisteína también puede seguir la vía de la remetilación regenerando metionina a través de dos mecanismos. Uno de ellos requiere la presencia de la enzima 5-metiltetrahidrofolato-homocisteína metiltransferasa, metilcobalamina y metiltetrahidrofolato, cofactor y cosustrato respectivamente de la enzima. La otra vía es catalizada por la enzima betaína-homocisteína metiltransferasa. (Figura 3.)

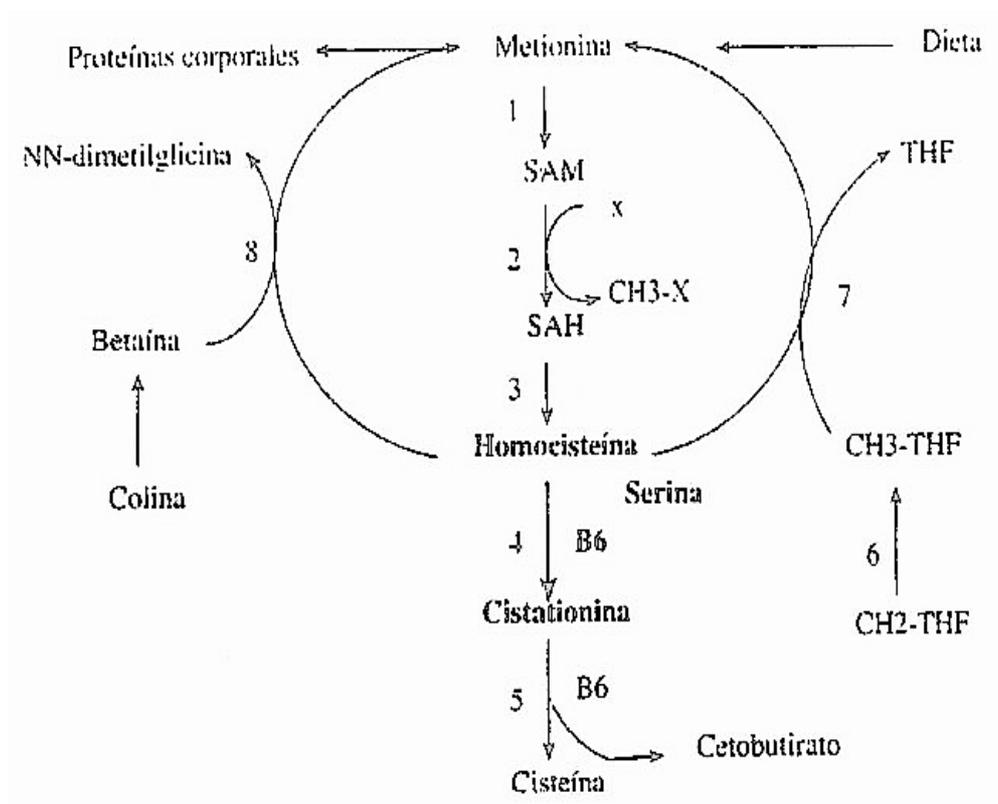


Figura 3. Metabolismo de la homocisteína: 1.L-Metionina adenosiltransferasa; 2.Metiltransferasas;3. S-Adenosilhomocisteína hidrolasa; 4.Cistationina β -sintasa; 5. Cistationina γ -liasa; 6. Metilenotetrahidrofolato reductasa; 7. Metionina sintasa; 8. Betaína: Homocisteína metiltransferasa. SAM: S-Adenosilmetionina; X: Aceptor de grupos metilos; SAH: S-Adenosilhomocisteína; TFH: ácido tetrahidrofólico.

7.3 Enzimas involucradas en el metabolismo de la homocisteína.

Como el profundizar en el metabolismo de la homocisteína, escapa de los objetivos de nuestro trabajo, en la Tabla VII mostramos las principales enzimas involucradas en el metabolismo de la homocisteína, las coenzimas empleadas en cada reacción y el control metabólico que ejercen ciertos intermediarios en su metabolismo.

Tabla VII. Metabolismo de homocisteína, enzimas y coenzimas implicadas.

Enzima	Coenzima	Reacción	Efectores
C β S	5-fosfato de piridoxal	Hcy+ Ser→cistationina	(+) SAM
MS	CH ₃ -THF y CH ₃ Cbl	R-CH ₃ + Hcy→metionina	(-)Oxido nitroso
MTHFR	NADPH	CH ₂ THF→CH ₃ -THF	(-) SAM
BHMT	Betaína	Betaína + Hcy→metioninaa	(-) SAM
			(-)metionina

C β S, Cistationina beta sintetasa; Hcy, homocisteína; Ser, serina; SAM, S- adenosilmetionina; (+), activador; (-), inhibidor. MS, metionina sintetasa;Cbl, cobalamina o vitamina B12; THF, ácido tetrahidrofólico; MTHFR, metilnotetrahidrofolato reductasa; BHMT, betaína: homocisteína metiltransferasa.

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

7.4 Causas de hiperhomocisteinemia.

7.3.1 Causas hereditarias

* *Deficiencia de cistationina beta sintasa (CBS).*

Es la causa más frecuente de homocistinuria y se suele denominar homocistinuria clásica. Se hereda de forma autonómica recesiva (*Mudd et al., 1995*), y afecta aproximadamente a 1 de cada 334000 nacimientos. Cursa con retraso mental, alteraciones del cristalino, esqueléticas y desarrollo de enfermedad vascular prematura. Su tratamiento se basa en la administración de vitamina B6, y en casos de mala respuesta, asociación de ácido fólico, betaína, y dieta de bajo contenido de metionina.

* *Alteraciones de la remetilación.*

Por suministro inadecuado del ácido 5- metiltetrahidrofólico, la principal forma de ácido fólico en la sangre y tejidos, o de la enzima metilcobalamina, debido a un defecto en una de las enzimas involucradas en la formación de estos coenzimas.

a. Alteraciones en el metabolismo del ácido fólico:

Puede tratarse del déficit severo del enzima metilcotetrahidrofolato reductasa (MTHFR), cuadro grave, clínicamente similar al déficit de CBS; o existencia de MTHFR Termolábil (mutación C677T), que puede estar presente en el 10-15% de la población general y que condiciona el aumento de la susceptibilidad a desarrollar hiperhomocisteinemia moderada, especialmente en individuos con concentración sérica de ácido fólico bajas o en el límite inferior de la normalidad (*Folsom et al., 1998*).

b. Déficit de vitamina B12:

Por alteraciones en su absorción intestinal, transporte, formación de las coenzimas metilcobalamina o adenosilcobalamina, etc. (Tabla VIII).

Tabla VIII. Describe las causas de hiperhomocisteinemia de origen hereditario: deficiencia de cistationina beta sintetasa y distintas alteraciones en la remetilación.

Defecto	Proceso afectado	Metabolitos alterados
C β S	Hcy \rightarrow cistationina	\uparrow Hcy y \uparrow metionina
MTHFR	Metileno THF \rightarrow metilTHF	\uparrow Hcy, \downarrow metionina, \downarrow ácido fólico
MTHFR termolábil	Metileno THF \rightarrow metilTHF	\uparrow Hcy y \downarrow ácido fólico
Factor intrínseco	Absorción de la vitamina B12	\uparrow Hcy \downarrow vitamina B12
Transcobalamina II	Transporte de la vitamina B12	\uparrow Hcy \downarrow vitamina B12
Cobalamina (Cbl) C y D	Cbl (III) \rightarrow Cbl (II)	
Cobalamina F	Salida Cbl de los lisosomas	
Cobalamina E y G	Hcy \rightarrow metionina	

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

7.3.2 *Causas adquiridas:*

** Deficiencia de ácido fólico:*

La deficiencia de ácido fólico, además de anemia megaloblástica induce hiperhomocisteinemia en un porcentaje altísimo de casos. Incluso cuando la concentración de ácido fólico está ligeramente disminuida (deficiencia subclínica), las posibilidades de desarrollar hiperhomocisteinemia son muy altas.

** Deficiencia de Vitamina B12:*

En la deficiencia subclínica de cobalamina, la concentración de homocisteína en sangre es dos veces superior a la de los controles, debido a que el metabolismo de la homocisteína es muy sensible a la disminución intracelular de cobalamina.

** Deficiencia de Vitamina B6:*

Afecta significativamente la velocidad de las reacciones que transforman la homocisteína en cistina al disminuir la actividad de las enzimas cistationina beta sintasa y cistationasa gamma-liasa e inducir un aumento de las concentraciones de homocisteína en sangre post-metionina. (Tabla IX).

Tabla IX. Causas adquiridas de hiperhomocisteinemia incluyendo insuficiencia renal.

Causas	Proceso afectado	Metabolitos alterados
↓ ácido fólico	Hcy → metionina	↑ Hcy ↓ metionina
↓ vitamina B12	Hcy → metionina	↑ Hcy ↓ metionina ↑ ácido metilmalónico
↓ vitamina B6	Hcy → cistationina	↑ Hcy ↑ metionina ↓ cisteína
Insuficiencia renal	Hcy → cistationina Hcy → metionina	↑ Hcy ↓ metionina

Los déficits o déficits subclínicos vitamínicos pueden ser de causa nutricional y/o farmacológica.

7.3.3 *Hiperhomocisteinemia e insuficiencia renal.*

En los pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de homocisteína en sangre se encuentra aumentada entre 1,95 y 3,6 veces con respecto a los controles (*Boston et al., 1996; Vichytil et al., 1998*), y desde entonces múltiples estudios la relacionan con la marcada susceptibilidad a desarrollar enfermedad vascular prematura (*Selhub et al., 2000*). La elevada prevalencia de hiperhomocisteinemia en hemodiálisis ha sido explicada por alteraciones en su metilación causada por el déficit de cofactores necesarios (ácido fólico, vitamina B12 y vitamina B6) en las que los pacientes en hemodiálisis son deficitarios.

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

Sin embargo, a diferencia del resto de hiperhomocisteinemias adquiridas, la respuesta de los pacientes con insuficiencia renal al tratamiento polivitamínico es muy limitada. (*Arnadottir 1993, 1999*).

Las cifras de homocisteína plasmática están aumentadas en la uremia, aparentemente por alteraciones en la remetilación de este aminoácido, que no se compensan con aumento de la transulfuración y en menor medida, por una reducción de su excreción. También se postula, que en el paciente urémico existe además un acumulo de sustancias que interfieren con el metabolismo extrarrenal normal de homocisteína (*Boston et al., 1996, 2001*).

Aproximadamente el 70% de la homocisteína plasmática circula unida a las proteínas mediante puentes disulfuros. La homocisteína remanente circula libre, reducida o combinada mediante oxidación con otra molécula de homocisteína (homocistina) o con cisteína (disulfuro mixto). Es sólo ese 30% de homocisteína no unida a proteínas, la que puede ser fácilmente removida con hemodiálisis convencional, aunque aproximadamente 8 horas tras la sesión de hemodiálisis vuelve a presentar lo altos valores presentes en nuestros pacientes, por ello *Arnadottir et al. (1999)* hablan de la posibilidad de eliminación del 70% unido a proteínas mediante la absorción de la membrana de diálisis mediante aumento del mecanismo de convección con hemofiltración o hemodialfiltración.

7.5 Hiperhomocisteinemia y enfermedad cardiovascular.

La hiperhomocisteinemia se ha asociado con aumento de patología cardiovascular en la población general. Ha sido identificado como un factor independiente de riesgo cardiovascular y encontrado elevado en más del 85% de los pacientes en hemodiálisis. Numerosos estudios realizados en modelos animales e in vitro, sugieren que las concentraciones elevadas de homocisteína son aterogénicas.

Fisiopatología de la hiperhomocisteinemia.

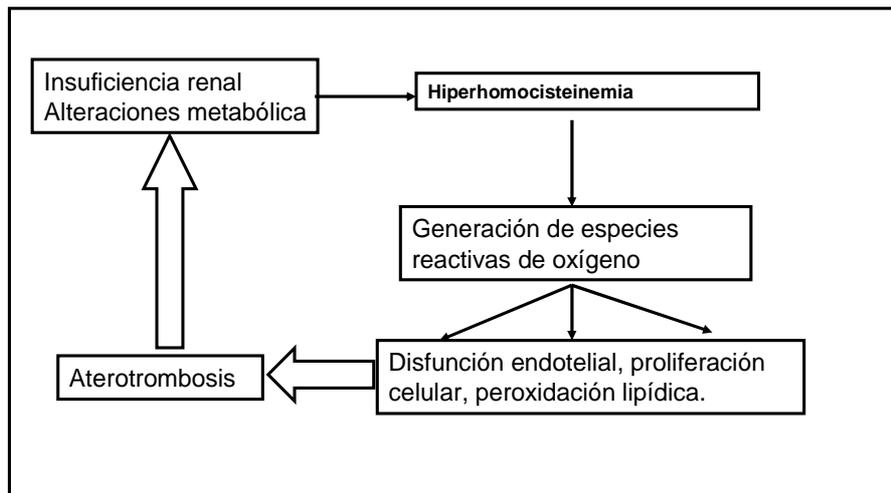


Figura 4. Muestra los mecanismos por los que la hiperhomocisteinemia puede generar ateromatosis en el paciente renal.

La homocisteína, como muestra la figura 4, induciría el desarrollo de enfermedad cardiovascular a través de distintos mecanismos, que incluyen:

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

7.5.1.- Disfunción endotelial:

Estudios in vivo. *Harker y colaboradores (1976)* observaron que la infusión intravenosa de homocisteína en babuinos producía la descamación del endotelio de la aorta y la disminución de la sobrevida plaquetaria. El estudio anatomopatológico de la aorta de estos animales mostró engrosamiento intimal, acúmulo de lípidos y proliferación de células musculares lisas. El daño endotelial fue proporcional a la concentración de homocisteína. El uso de agentes antiagregantes plaquetarios previno el consumo de las plaquetas y la proliferación intimal, pero no la descamación endotelial. Estos autores postularon que la homocisteína lesiona el endotelio en forma directa y como consecuencia de este daño se produce el aumento del consumo de las plaquetas con formación de trombos y aterogénesis.

Otros investigadores que utilizaron posteriormente diferentes modelos animales, en los que la hiperhomocisteinemia se produjo a través de modificaciones en la dieta, comprobaron la aparición de fenómenos tromboembólicos, alteraciones en la reactividad vascular a agentes vasodilatadores, cambios degenerativos en la pared arterial y proliferación de las células musculares lisas con acumulación de colágeno (*Harper et al., 1976*).

El efecto citotóxico directo de la homocisteína también ha sido demostrado en las células endoteliales en cultivo. La homocisteína produciría el daño endotelial a través de un mecanismo oxidativo (*Kitiyakara et al., 2000; Drueke et al., 2001; Carluccio et al., 2002*). El grupo sulfidrilo de la homocisteína al oxidarse forma anión superóxido y peróxido de hidrógeno. Estas moléculas derivadas del oxígeno son las implicadas en la lesión endotelial que produce la homocisteína (*Van Guldener et al., 2000; Morrit et al., 2001; Van Guldener et al., 2005*). Asimismo, se ha observado que la generación de radicales libres incrementa la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (*Galle et al., 2001*) y, por lo tanto, su captación por parte de los macrófagos en la pared vascular. La lipoproteína (a) cambia también su estructura (*Roob et al., 2001*) frente a diversos compuestos sulfhidrúlicos y su afinidad por la fibrina aumenta con concentraciones de homocisteína tan bajas como 8 mmol/l.

Las propiedades vasodilatadoras de la célula endotelial normal se ven afectadas por la homocisteína, debido principalmente a una disminución en la producción de óxido nítrico (*Upchurch et al., 1997*).

7.5.2.- Alteraciones en la función plaquetaria y factores de coagulación:

Los estudios sobre el efecto de los niveles elevados de homocisteína en la función y en la vida media plaquetaria resultan controvertidos. Se han comunicado anomalías del metabolismo del ácido araquidónico con una mayor síntesis plaquetaria de tromboxano A₂, tanto in vitro como in vivo. Este incremento podría reflejar una activación plaquetaria que contribuiría a la aparición de los episodios tromboembólicos en estos pacientes.

La superficie endotelial dañada puede expresar sustancias procoagulantes. *Rodgers y Kane (1986)* demostraron que las células endoteliales, en presencia de homocisteína, aumentaban la expresión del factor V y la activación de la protrombina. Por otra parte, la homocisteína inhibe una importante vía fisiológica anticoagulante como es la activación de la proteína C y la expresión de la trombomodulina en la superficie endotelial. Se han encontrado, además, alteraciones de la antitrombina III (*Palareti et al., 1989*), reducción de la unión del activador tisular del plasminógeno a su receptor endotelial, anomalías en la secreción del factor von Willebrand y un aumento de la expresión del factor tisular por parte del endotelio expuesto a la homocisteína (*Borawski et al., 2001*). La homocisteína induce también la proliferación de las células musculares lisas y disminuye la síntesis del ADN endotelial.

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

7.6 Tratamiento de la hiperhomocisteinemia en el paciente renal.

El efecto del aporte de los cofactores y/o cosustratos en *sujetos normales* ha sido evaluado por distintos autores, quienes muestran que el aporte de 2 a 5 mg por día de ácido fólico durante 2 a 4 semanas, reduce al 30% los niveles de homocisteína basales (*Arnadottir et al., 2000*).

En lo concerniente al *tratamiento con ácido fólico de la hiperhomocisteinemia ligada a la uremia*, los datos disponibles indican que el aporte de folatos, aun en dosis suprafisiológicas, es insuficiente para alcanzar la normalización de la homocisteína plasmática, como consecuencia de déficits absorptivos, alteraciones en la metabolización y resistencia al efecto del ácido fólico. Estos hechos nos han llevado a considerar que, tal vez, la forma de reposición de ácido fólico más adecuada sea la administración intravenosa de la forma activa de la vitamina, el tetrahidrofolato (*Hernando, 2003*).

Varios ensayos realizados en pacientes con insuficiencia renal han demostrado que el tratamiento con 1 a 15 mg al día de ácido fólico vía oral reduce del orden de 20 a 50% los niveles de homocisteína en presencia de concentraciones normales o elevadas de ácido fólico pero no lo normaliza (*Boston et al., 1996*). Los valores de homocisteína descendieron en 2 semanas y el efecto máximo se pudo observar entre la 4^a y 6^a semana.

La menor dosis efectiva de ácido fólico no ha sido establecido aún, tampoco, si en este tipo de pacientes resulta necesaria una suplementación suprafisiológica (70 mg semanales, *Arnadottir et al., 2000*; 110 mg semanales, *Boston et al., 1996*) o una vía de administración parenteral, para llegar a normalizar los niveles de homocisteína.

Se han realizado varios estudios prospectivos para evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes con hiperhomocisteinemia, los esquemas utilizados han sido diversos. Podemos decir, en síntesis, que los resultados comunicados con ácido fólico varían de 1 a 15mg vía oral al día y que la piridoxina administrada de 5 a 10 mg al día. La respuesta al tratamiento parece ser mejor en pacientes sin evidencia de enfermedad vascular previa (*Descombes et al., 2001*), y es de interés destacar que algunos investigadores señalan el riesgo potencial de dar ácido fólico

indiscriminadamente, dado que se podría enmascarar una carencia de vitamina B12 y, por lo tanto, es necesaria su determinación simultánea al tratamiento, o en caso de no realizarse, se sugiere su administración simultánea.

Hasta el momento no se ha determinado en el paciente renal, si la administración de ácido fólico se acompaña de una disminución de la homocisteína plasmática y/o disminución del número de episodios trombóticos o una mejoría del proceso aterosclerótico, ya que se carecen de estudios prospectivos a largo plazo que corroboren la eficacia del tratamiento con ácido fólico; y las pautas, tiempos de administración y resultados, son muy diversos, como se recoge en la tabla X.

Tabla X. Estudios con dosis y resultados de la hiperhomocisteinemia del paciente renal tras la suplementación con ácido fólico.

Autor (año)	Dosis	Administración	Tiempo	Resultado
Boston (2001)	16mg /24 horas	Oral	4 semanas	↓ 30%.
Arnadottir (1993)	5 mg/ 24 horas	Oral	6 semanas	↓ 36%
Arnadottir (2000)	15 mg/ semanal	Oral	12 semanas	↓ 40%
Arnadottir (2000)	35 mg/ semanal	Oral	12 semanas	≤ 40%
Arnadottir (2000)	70 mg/ semanal	Oral	12 semanas	≤ 40%
Bayes (2001)	5 mg/24 horas	Oral	2 años	No eficaz
Yago (2001)	15 mg/ semanal	Oral	12 semanas	↓ 20%
Spence (1999)	1- 5 mg/semanal	Oral	8 semanas	↓ 28-30%
Yago (2001)	15 mg/semanal	Intravenoso	12 semanas	↓ 22%
Buccianti (2002)	45 mg/semanal	Intravenoso	8 semanas	↓ 47%
Touam (1999)	50 mg/semanal	Intravenoso	1 año	↓ 78%
Tremblay (2000)	30 mg/semanal	Intravenoso	1 año	↓100%

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.

Los avances tecnológicos que han permitido aumentar la calidad y cantidad de vida en nuestros pacientes, nos ha hecho tomar conciencia de que los pacientes con insuficiencia renal terminal en programa de diálisis presentan un pronóstico mucho peor que la población general (*Foley et al., 1998*).

La alta prevalencia de malnutrición y su relación con la enfermedad cardiovascular por factores de riesgo ligados al estado urémico (estrés oxidativo, LDL oxidación, hiperhomocisteinemia, toxinas urémicas, biocompatibilidad de las membranas, etc...), constituyen un campo fundamental en la investigación nefrológica actual.

Autores como *Kalantar et al., (2003)*, describen que, en contraste a lo que ocurre en la población general, donde marcadores de “sobrenutrición” como elevado índice de masa corporal (obesidad) o hipercolesterinemia se asocian a mayor riesgo cardiovascular, en nuestros pacientes parecen tener un pronóstico inverso, siendo el bajo índice de masa corporal o niveles plasmáticos de colesterol total inferior a 150 mg/dl los que se encuentran fuertemente correlacionados con el incremento de morbilidad y mortalidad cardiovascular.

En la población general, la hiperhomocisteinemia ha sido ampliamente descrita como un nuevo factor de riesgo que incrementa la morbi-mortalidad cardiovascular, aunque existe, una satisfactoria respuesta al tratamiento con bajas dosis orales de ácido fólico, 2 a 5 mg por día de ácido fólico durante 2 a 4 semanas, reduce al 30% los niveles de homocisteína basales (*Arnadottir et al., 2000*).

En el paciente urémico su elevada prevalencia se ha venido a correlacionar con la marcada susceptibilidad a desarrollar enfermedad vascular prematura, sin embargo, a diferencia del resto de hiperhomocisteinemias adquiridas, no está consensuado el tratamiento ya que la respuesta de los pacientes al tratamiento es muy limitada.

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

Suliman et al., (2000) en un estudio transversal realizado en 117 pacientes, describe la existencia de hiperhomocisteinemia en el 95% de los pacientes evaluados, aunque los niveles absolutos de la misma, parecían estar relacionados con el estado nutricional, ingesta proteica y albúmina plasmática, existiendo, en esta evaluación puntual, peor supervivencia en pacientes con niveles plasmáticos más bajos de homocisteína.

En un intento de acercarnos a la situación y evolución de nuestros pacientes, con especial atención a aquellos aspectos relacionados con la nutrición e hiperhomocisteinemia, nos decidimos a realizar un estudio prospectivo del impacto del tiempo en hemodiálisis sobre nuestros enfermos.

Por ello, en este estudio nos planteamos como objetivos:

1. Evaluación de la situación nutricional de un grupo de pacientes en hemodiálisis periódica y sus variaciones con el tiempo de tratamiento, recogiendo datos antropométricos (IMC), nutricionales (proteínas totales, albúmina plasmática, transferrina, colesterol total) y reactantes de fase aguda (Proteína C reactiva y ferritina).

2. Observar la respuesta de la homocisteína tras la administración parenteral de elevadas dosis de ácido fólico durante un periodo de año y medio, estableciendo, su utilidad clínica en el paciente urémico.

3. Valorar la evolución de la hiperhomocisteinemia, y su relación con los parámetros nutricionales y patología cardiovascular en los pacientes.

III MATERIAL Y MÉTODO

1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y PACIENTES.

Desde Junio de 2000 hasta Octubre de 2004 (fechas en que se incluyeron el primero y último paciente, respectivamente) se evaluó un grupo de enfermos con insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis periódica a través de un diseño observacional prospectivo.

Los criterios de inclusión en el estudio eran que los pacientes estuviesen recibiendo tratamiento renal sustitutivo al menos 90 días (tiempo generalmente establecido, para asegurar la estabilización clínica del paciente de la etapa prediálisis), que no tuviesen amputación de algún miembro, para poder valorar adecuadamente el índice de masa corporal y tiempo de permanencia mínimo en el estudio de año y medio.

Tabla XI. Criterios para inclusión de los pacientes en el estudio.

Tabla XI. Criterios de inclusión.
<ol style="list-style-type: none"> 1. Al menos 90 días en tratamiento renal sustitutivo. 2. Tiempo de seguimiento superior a año y medio. 3. Ausencia de amputación de algún miembro.

Dadas las características del centro (ser un centro periférico con capacidad máxima para dializar a 32 pacientes) y las características de los pacientes, con frecuentes fallecimientos, cambios en la modalidad de tratamiento (en nuestro grupo de pacientes, sólo trasplante renal) y traslado a otros centros, requerimos de un largo plazo de tiempo hasta obtener una muestra adecuada de pacientes.

La recogida de los datos que exponemos a continuación, se realizó hasta el momento de cierre de la observación del paciente (Octubre de 2004).

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

En las tablas XII y XIII se detallan las causas, y pacientes que salieron del estudio.

Tabla XII. Causas de exclusión de pacientes del estudio durante el seguimiento.

Tabla XII. Criterios de exclusión.
<ol style="list-style-type: none">1. Tiempo de seguimiento inferior a año y medio: traslados a otros centros, fallecimiento, cambio a otra modalidad de tratamiento (trasplante renal, diálisis peritoneal).2. Amputación de algún miembro.

Tabla XIII. Número de pacientes excluidos y motivo de exclusión.

Tabla XIII. Pacientes excluidos del estudio.
<ol style="list-style-type: none">1. Por traslado a otro centro: 4 pacientes.2. Por trasplante renal: 3 pacientes.3. Por fallecimiento: 7 pacientes.4. Por amputaciones: 3 pacientes.

Durante el tiempo que ha durado el seguimiento, los pacientes han sido evaluados:

- Con medida trimestral del parámetro antropométrico índice de masa corporal (BMI) calculado por la fórmula Standard: peso postdiálisis en kilos / altura en metros cuadrados. Para la clasificación en grupos según el BMI, sobrepeso y bajo peso fueron definidos según los valores del Comité de Expertos de la OMS, y considerando: pacientes con bajo peso a aquellos cuyo BMI es inferior a 18,5 kg/m² pacientes con sobrepeso aquellos cuyo BMI fue superior a 29,9 kg/m².

- Con recogida trimestral de parámetros bioquímicos índices clásicos de la situación nutricional a estudio: proteínas totales, albúmina, colesterol total.

- Transferrina, ferritina y Proteína C reactiva se determinaron mensualmente, dado su vida media más corta, para valorar su trascendencia como marcador de fenómenos inflamatorios y/o nutricionales en nuestros pacientes.

Administramos ácido folínico, utilizando la vía parenteral, para asegurar la adhesión del paciente al tratamiento durante el tiempo del estudio.

La suplementación consistió en dosis suprafisiológicas de ácido folínico: 50 miligramos intravenosos después de hemodiálisis, en la primera sesión semanal del paciente (lunes y martes según correspondía al turno habitual de hemodiálisis del paciente) mediante ampollas inyectables, para administración intravenosa de folinato cálcico: Folidan® de Almirall Prodesfarma; un vial liofilizado con 50 mg de folinato cálcico D.C.I, y ampolla disolvente con 5ml de agua destilada estéril y apirógena.

- Cada seis meses medimos los niveles plasmáticos de Vitamina B₁₂, para monitorizar sus valores y descartar déficits que pudiesen interferir en los resultados de nuestro estudio.

- Cada seis meses medimos los niveles plasmáticos de ácido fólico, así como los niveles de homocisteína, para evaluar la respuesta a la suplementación suprafisiológica administrada.

- Valoramos la relación de la morbi-mortalidad cardiovascular de nuestros pacientes con la hiperhomocisteinemia presente en los mismos.

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

2. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.

El seguimiento de los pacientes se realizó desde el Centro Periférico de Hemodiálisis de Guadix, con arreglo al plan de investigación que se describe.

2.1 Grupo de estudio

Se incluyeron un total de 73 pacientes de ambos sexos con insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis, edad superior a los 18 años y al menos 3 meses de su inclusión en el tratamiento sustitutivo renal, con ausencia de amputación de algún miembro.

2.2 Características de hemodiálisis

2.2.1 Dializador

Todos los pacientes recibieron hemodiálisis con un dializador capilar de un solo uso, donde la sangre fluye dentro de una cámara situada en uno de los extremos del cartucho cilíndrico. Desde aquí la sangre penetra en millares de pequeños capilares unidos firmemente en un solo haz. El dializador está diseñado para que la sangre fluya a través de las fibras, y el líquido de diálisis fluya a su alrededor. Después de pasar a través de los capilares, la sangre se recoge en una cámara situada en el otro extremo del cartucho cilíndrico y se retorna al paciente. (*Daurgidas, 2003*).

Los dializadores utilizados durante todo el tiempo de estudio correspondieron inicialmente a dos tipos de membrana: membrana de cupramonio de celulosa (cuprofan) y membrana sintética (polisulfona).

Durante la diálisis realizada con membranas de celulosa no sustituida (es el caso del cuprofan), los radicales hidroxilo libres de la superficie de la membrana activan el sistema de complemento de la sangre que fluye a través del dializador. La activación del complemento se reduce mucho con las membranas sintéticas (polisulfona), por ello, para reducir el componente inflamatorio asociado a las membranas de hemodiálisis, se viene imponiendo el uso de membranas sintéticas más “biocompatibles” y métodos de esterilización que no utilicen óxido de etileno.

Desde el inicio del estudio hasta Septiembre de 2000 (tres meses), los pacientes se dializaron un 25% con polisulfona (BLS 632 ® Bellco S.p.A) de alta permeabilidad con mayor coeficiente de ultrafiltración y mejor aclaramiento de grandes moléculas, por indicación clínica, y el 75% restante con cuprofan (NT1975® de Bellco S.p.A) cuyas características están recogidas en la Tabla XIV.

Tabla XIV. Características de los dializadores utilizados hasta Septiembre de 2000.

	NT1975 L®	BLS 632 G®
Características de membrana	Cuprofan	Polisulfona
Area de membrana.(m2).	1,95	1,89
Espesor de la pared.(µm).	7,50	40
Diámetro interno (µm).	200	200
Rango flujos de diálisis (ml/min).	500 – 800	500 – 800
Intervalo de los flujos de sangre (ml/min)	200 – 500	300 – 500
Agente esterilizador.	Óxido de etileno	Vapor de agua
Coefficiente de ultrafiltración. (ml/h/mmHg)	8,6	56
Rendimiento.		
Urea.	195	195
Creatinina.	177	180
Fosfato.	159	172
Vitamina B12	60	126

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

Desde Septiembre de 2000, y hasta el momento de finalización del estudio, la membrana utilizada fue la misma en todos los pacientes, realizada con un material sintético biocompatible (polisulfona: Polyflux 17 L® fabricada por los laboratorios Gambro y BLS 819® de Bellco S.p.A), aunque en función a las necesidades de diálisis se utilizó el dializador de alta permeabilidad con mayor coeficiente de ultrafiltración y mejor aclaramiento de grandes moléculas, sin existir diferencias entre los pacientes por el grado de biocompatibilidad de la membrana o técnica de esterilización de la misma. (Tabla XV).

Tabla XV. Recoge las características fundamentales de los dos tipos de dializadores utilizados en los pacientes desde Septiembre de 2000.

	Polyflux 17 L®	BLS 819 G®
Características de membrana	Polisulfona	Polisulfona
Area de membrana. (m2).	1,7	1,9
Espesor de la pared. (µm).	50	30
Diámetro interno (µm).	215	200
Rango flujos de diálisis (ml/min).	500 – 800	500 – 800
Intervalo de los flujos de sangre (ml/min)	200 – 500	300 – 500
Agente esterilizador.	Vapor de agua	Vapor de agua
Coeficiente de ultrafiltración. (ml/h/mmHg)	12,5	80
Rendimiento.		
Urea.	194	192
Creatinina.	179	183
Fosfato.	163	179
Vitamina B12	101	150

2.2.2 Líquido de diálisis

Todos los pacientes recibían 3 sesiones semanales usando un dializado cuya composición es:

- Sodio: 140 mmol/l (cloruro sódico 174,35 g).
- Potasio: 1,5 mmol/l (cloruro potásico 4,12 g).
- Calcio 1,5 mmol/l (cloruro cálcico 2H₂O 8,14 g).
- Magnesio: 0,5 mmol/l (cloruro magnésico 6H₂O 3,76 g).
- Cloro: 5 mmol/l.
- HCO₃: 35 mmol /l.
- CH₃COO: 4 mmol /l.
- Glucosa: 1 gramo/l.
- Osmolaridad: 295 mosm/l.

Su composición puede ser sustancialmente modificada en circunstancias clínicas especiales. Las elevadas concentraciones de calcio, magnesio y bicarbonato provocan la precipitación del carbonato cálcico o magnésico. Para eludir el problema de la precipitación del calcio y el magnesio, el concentrado de bicarbonato se prepara en dos componentes distintos, un componente con “bicarbonato” y otro componente “ácido”; este último contiene una pequeña cantidad de ácido láctico, acético o cítrico (en nuestro caso, ácido acético) junto con el sodio, cloro, potasio, glucosa, y todo el calcio y el magnesio.

Las máquinas de diálisis, diseñadas especialmente, mezclan los dos componentes simultáneamente con el agua purificada para producir la solución final de diálisis (la disolución se realiza 1:36, es decir, 1 parte del concentrado para hemodiálisis y 36 litros de agua tratada para completar la solución).

Durante la mezcla, los 4mmol de ácido acético reaccionan con una cantidad equimolar de bicarbonato en el componente de “bicarbonato” para generar dióxido de carbono. El dióxido de carbono generado forma ácido carbónico, el cual disminuirá el pH de la solución final a, aproximadamente 7,0 – 7,4. Dentro de este rango de pH y con las bajas concentraciones presentes en la mezcla final, el calcio y el magnesio permanecen disueltos.

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

En todos los pacientes se utilizó, independientemente del flujo de sangre, un flujo de baño de diálisis de 800 ml/min.

2.2.3 Medicación

Todos los pacientes, recibían la medicación parenteral comentada a continuación, iniciada tras la extracción basal, y que ha sido mantenida durante todo el tiempo de seguimiento.

La anticoagulación con enoxaparina, administración de eritropoyetina, hierro parenteral, tiamina y vitamina D, están consensuados y claramente recogidos por las guías internacionales (KDOQUI) en el paciente renal.

La administración de L Carnitina y vitamina C, aunque ampliamente utilizadas por los beneficios ya comentados en la introducción, no se encuentran internacionalmente consensuadas por las guías.

** Anticoagulación*

Al inicio de la sesión de diálisis se anticoagula el paciente y el sistema de hemodiálisis mediante la administración de heparina de bajo peso molecular enoxaparina sódica (Clexane ®). En los pacientes sometidos a sesiones de hemodiálisis repetidas, la prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea se obtiene inyectando una dosis de 0,6 a 1 mg/kg (60 – 100 UI/kg) en la línea arterial del circuito de diálisis, al comienzo de la sesión. En general, hemos administrado para un paciente tipo de unos 60 kg de peso, una dosis de 40 mg (4.000 UI), y en casos de aparición de anillos de fibrina, se practicaba una nueva inyección de 0,5 a 1 mg/kg (50 -100 UI/kg) a partir de la segunda hora de la técnica. Ampollas de jeringas precargada con 20-40 miligramos de enoxaparina sódica equivalente a 2.000-4.000 unidades internacionales, y agua para preparaciones inyectables. (Aventis Pharma S.A).

** Hierro parenteral*

En los pacientes con insuficiencia renal crónica, el hierro debe hallarse en balance equilibrado y encontrarse en cantidad suficiente para mantener una concentración de hemoglobina (Hb) no inferior a 11 gramos/decilitro (hematocrito no inferior a 33%); Para obtener y mantener esta concentración deseable de Hb, administramos hierro parenteral suficiente a todos los pacientes hasta alcanzar:

- ferritina sérica ≥ 100 $\mu\text{g/l}$.
- Índice de saturación de transferrina (IST) $> 20\%$.

En la práctica, para obtener estos valores mínimos es necesario perseguir los valores óptimos siguientes:

- ferritina sérica de 200 a 500 $\mu\text{g/l}$
- IST de 30- 40%

(*Guías Terapéuticas Europeas para el manejo óptimo de la Anemia en la insuficiencia renal crónica. European Renal Association, 2000*).

Para mantener dichos niveles administramos hierro sacarosa en solución inyectable: ampollas de 5 ml que contienen 62,5 mg de hierro (III) como hierro sacarosa (complejo de sacarosa e hidróxido de hierro III), además de agua para inyección e hidróxido sódico (Ferlecit ® por Vifor France SA). La administración se estableció mediante la valoración mensual de los parámetros ferrocinéticos comentados con anterioridad, siendo suspendida su administración cuando los valores de ferritina superan los 500 nanogramos/ml.

La administración se realizó mediante perfusión intravenosa lenta por goteo diluido en 100 ml de una solución de cloruro sódico al 0,9 % durante los últimos treinta minutos de la sesión de hemodiálisis.

** Eritropoyetina*

En nuestros pacientes, la deficiencia de eritropoyetina representa la causa principal del descenso progresivo de la cifras de hemoglobina, aunque en la uremia se ha descrito también la presencia de inhibidores de la producción de hematíes, además de la posible deficiencia de hierro ya comentada.

La r-HuEPO alfa fue administrada vía intravenosa en todos nuestros pacientes después de la sesión de hemodiálisis a dosis variable

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

según los valores del control mensual del hemograma para mantener niveles de hemoglobina de 12 – 12,5 g/dl. (*Guías Terapéuticas Europeas para el manejo óptimo de la Anemia en la insuficiencia renal crónica. European Renal Association, 2000*).

Cada ampolla contiene epoetina alfa a la dosis prescrita, en jeringa precargada con disolución 1000 unidades internacionales por 0,1 ml y otros componentes como fosfato sódico monobásico dihidratado, fosfato sódico dibásico dihidratado, cloruro sódico, glicina, polisorbato 80 y agua para inyección. (Epopen ®, Laboratorios Pensa).

** Vitamina D*

Su prescripción queda supeditada a los parámetros del metabolismo calcio – fósforo, administrado en inyección intravenosa después de hemodiálisis. Las ampollas contienen por cada mililitro: 1 microgramo de calcitriol y como excipiente polisorbato 20, cloruro sódico, ascorbato sódico, fosfato de sodio dibásico anhidro, fosfato de sodio monohidrato, edetato disódico dihidrato y agua para inyección (Calcijex ®, Abbott Laboratorios, S.A)

** L-carnitina*

La L- Carnitina mejora el perfil lipídico (lipoproteínas de baja densidad) disminuyendo el riesgo aterogénico por incrementar el metabolismo oxidativo mitocondrial.

Administramos 15 miligramos por kilo de peso, semanales, vía parenteral intravenosa después de la sesión de hemodiálisis. Ampollas de 5 mililitros con 1 gramo de L – Carnitina y como excipientes agua destilada y ácido clorhídrico. (Carnicol ®, Laboratorios Sigma -Tau España S.A)

** Vitamina B6 (piridoxina)*

300 miligramos semanales administrados por vía intravenosa en forma de clorhidrato. Cada ampolla de 2 mililitros contiene 300 miligramos de principio activo y como excipientes edetato disódico,

metabisulfito sódico, fenol, hidróxido sódico, agua (Benadon ®, Roche Farma S.A).

** Vitamina C*

El ácido ascórbico se administró por vía intravenosa, a dosis de 1 gramo semanal después de la sesión de hemodiálisis. Ampollas de 5 mililitros que contienen 1 gramo de principio activo y como excipientes: hidróxido sódico, metilparaben, propilparaben y agua. (Vitamina C ®, Roche Farma S.A).

Tabla XVI. Resume los fármacos protocolizados para su administración parenteral durante las sesiones de hemodiálisis.

Fármaco®	Dosis	Principio activo	Excipientes
Clexane®	40 mg (+/- 20)	Enoxaparina Sódica.	Agua.
Ferlecit ®	Según ferritina e IST	Hierro sacarosa.	Hidróxido sódico. Agua.
Epopen ®	Según cifras de Hb y Hto	Epoetina alfa.	Fosfato sódico monobásico. Fosfato sódico dibásico. Cloruro sódico. Glicina. Polisorbato 80. Agua.
Carnicor ®	1 gramo	L- Carnitina	Ácido clorhídrico. Agua.
Benadon ®	300 miligramos	Piridoxina	Edetato disódico. Metabisulfito sódico. Fenol. Hidróxio sódico. Agua.
Vitamina C ®	1 gramo.	Ácido ascórbico	Hidróxido sódico. Metilparaben. Propilparaen. Agua.

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

2.2.4 Dosis de hemodiálisis

Todos los pacientes han recibido la modalidad de Hemodiálisis convencional consistente en tres sesiones semanales, en turno de Lunes/Miércoles/Viernes ó Martes/Jueves/Sábado.

La dosis de hemodiálisis prescrita para los pacientes, se encuentra basada en las recomendaciones recogidas en las *Guías Terapéuticas Internacionales (K/DOQI; 2000)*.

Para ello, administramos una dosis de hemodiálisis suficiente para mantener valores de KT/V iguales o superiores a 1,2. El cálculo de la dosis adecuada de diálisis se obtuvo a partir de la concentración de Urea sanguínea antes y en los 2 últimos minutos de la sesión de hemodiálisis de mitad de semana, aplicando el modelo cinético de la Urea de Daugidas. (2ª Generación).

Los valores de KTV se determinaron bianualmente, modificándose en función a ellos, el tiempo de la sesión de hemodiálisis de los pacientes (de 180 a 270 minutos).

3. PROTOCOLO DE ESTUDIO, VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA.

3.1 Características demográficas:

Se efectuó al inicio del estudio, la recolección, a partir de la historia clínica del paciente, de las características demográficas, comorbilidad cardiovascular, factores de riesgo cardiovascular y prescripción de diálisis, para realizar un análisis descriptivo que nos sirvió para conocer las características basales de nuestra población estable en diálisis.

Enumeramos a continuación las variables consideradas:

1. Fecha de nacimiento y edad.
2. Sexo.
3. Enfermedad renal primaria:

Se utilizó la clasificación etiológica de la insuficiencia renal establecida por la *Asociación Europea de Diálisis y Trasplante (EDTA)*, que establece 6 grupos de enfermedades:

- Glomerular.
- Intersticial.
- Quística.
- Vascular: incluye patología renal vascular y patología secundaria a hipertensión arterial.
- Diabetes (Nefropatía diabética).
- Otros: incluye formas congénitas no incluíbles en categorías anteriores y, etiopatogenia incierta (etiología no filiada).

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

4. Comorbilidad cardiovascular.

La evaluación del estado cardiovascular se sustentó en la descripción en nuestros pacientes de:

- Factores de riesgo vasculares tradicionales.
- Existencia de calcificaciones vasculares.
- Patología cardiovascular presente.

Se recogieron los factores de riesgo vasculares tradicionales: hipertensión arterial, diabetes y hábito tabáquico. Los pacientes fueron considerados hipertensos cuando recibían tratamiento, al menos, con un fármaco hipotensor. Diabéticos cuando existía necesidad de tratamiento con insulina para el control de hiperglucemia.

La existencia de calcificaciones vasculares se valoró mediante la realización de estudios radiológicos (*Hyman y Epstein, 1954*): Radiografía lateral de abdomen (T12-S1) para identificar calcificaciones de aorta abdominal; se consideró patológica la existencia de calcificaciones lineales superiores a 2 cm de longitud. Y Radiografía de manos para evaluar la ausencia o presencia de calcificación en las paredes de las arterias digitales.

Se estimó la existencia de patología cardiovascular (historia de cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica y enfermedad cerebrovascular) en los pacientes antes del inicio del estudio, utilizando criterios diagnósticos internacionales (*NYHA., 1994*):

- Historia de cardiopatía isquémica.

Se consideró como criterio diagnóstico la historia documentada de infarto de miocardio o angor o existencia en coronariografía de estenosis superior al 70% en al menos un vaso, o un test de esfuerzo patológico.

- Enfermedad vascular periférica.

Disminución de pulsos periféricos en la exploración física y/o existencia de estudio dopler o angiografía patológica.

- Enfermedad cerebrovascular.

Con diagnóstico clínico y de imagen (TAC o RMN patológica).

5. Tiempo en tratamiento: Suma de los meses que el paciente ha estado en tratamiento con hemodiálisis.

3.2 Datos antropométricos:

Para la estimación del índice de masa corporal (BMI), también conocido como índice de Quetelet, se calculó trimestralmente dividiendo el “peso seco” del paciente en kilogramos por el cuadrado de la altura en metros.

Concepto de peso seco: el denominado peso seco es el peso del paciente al final de la sesión de hemodiálisis, cuando ya se ha extraído todo o gran parte del exceso de líquido corporal. En la práctica, el peso seco de cada paciente se ajusta basándose en un sistema de tanteo de prueba-error. Los pacientes que han sido ultra filtrados por debajo de su peso seco experimentan a menudo malestar general, sensación de “vacío interno”, calambres y mareo postdiálisis. Por tanto, el peso del paciente correspondería al mínimo peso postdiálisis tolerado por el paciente, antes de presentar los síntomas mencionados. (*Daurgidas et al., 2003*).

El peso seco con el que se estimó el IMC fue el recogido coincidiendo con la extracción analítica trimestral (primer día del mes coincidiendo con la primera sesión de hemodiálisis semanal). Si hubo variación al trimestre, se tomó la media de la recogida mensual de éste.

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

3.3 Datos analíticos:

Las muestras de sangre se extrajeron al inicio del estudio, siguiendo la periodicidad trimestral y mensual ya comentada, coincidiendo con los controles sistemáticos establecidos en nuestra unidad, antes de iniciar la primera sesión de diálisis semanal (lunes o martes, según el turno de hemodiálisis asignado al paciente), directamente del acceso vascular para hemodiálisis y previa a la administración de heparina.

Los niveles de homocisteína, se determinaron cada seis meses, así como el ácido fólico, ya que su administración no iba a ser modificada en función a los niveles plasmáticos encontrados.

Monitorizamos los niveles de vitamina B₁₂ para evitar déficits que pudiesen condicionar resistencias del tratamiento de la hiperhomocisteinemia con ácido fólico.

Consideraciones en la determinación de la concentración plasmática de la homocisteína.

Las precauciones preanalíticas a tomar cuando se va a determinar homocisteína en plasma (generalmente utilizando EDTA como anticoagulante) incluyen la colocación inmediata en hielo del espécimen de sangre, así como proceder a la separación del plasma antes de que pasen 20 minutos, utilizando para ello una centrífuga refrigerada. Ello es debido a que, para su dosificación, la conservación de las muestras sanguíneas es fundamental, a temperatura ambiente durante 4 horas se observa un incremento de hasta un 35% en la concentración de la homocisteína. Se considera que este aumento refleja la exportación de homocisteína desde los eritrocitos.

El plasma, podrá ser analizado de forma inmediata, o ser congelado. La concentración de homocisteína total en plasma congelado puede ser muy estable durante años.

Para asegurar la mayor fiabilidad de las determinaciones realizadas, el plasma para la determinación de homocisteína era inmediatamente centrifugado, siendo transferido (de 0,5-1 mililitro de plasma) a un tubo de polipropileno (criotubo) con tapón, usando las técnicas estándares para manipulación de componentes de sangre, inmediatamente es almacenado a - 20 grados hasta su envío. El análisis de las muestras se realizó durante las 48 horas siguientes.

3.4 Descripción de las técnicas, procedimientos y aparatos empleados en cada una de las determinaciones.

3.4.1. Hemograma y bioquímica en sangre periférica:

** Toma de muestra.*

Las muestras de sangre periférica se extrajeron entre las 8.30 y las 9 de la mañana, y entre las 13.30 y 14 horas, dado el gran tiempo de duración del estudio, respetando el horario de mañana y tarde del paciente para la sesión de hemodiálisis.

La extracción se realizó en la unidad de hemodiálisis de Guadix, por parte del personal de enfermería a cargo de la unidad:

- Bioquímica: 6 ml de sangre en tubo Venojet ® II (Terumo; autosep ®): para la determinación de proteínas totales, albúmina, colesterol total, transferrina, ferritina, Proteína C reactiva , vitamina B12 y ácido fólico.

- Hemograma: 3,0 ml de sangre en tubo Venoject ® UT053STK, con 0,06 ml de EDTA (K3E) al 0,235 mmol/L. Para homocisteína y hemograma.

** Instrumentos: equipo y reactivos.*

Todas las determinaciones se realizan a 37°, se empleó el analizador automático de química clínica Roche/ Hitachi 747, y los reactivos correspondientes, todos ellos suministrados por la compañía Roche, en todos los casos, la cantidad de analito que se encuentra en la muestra es directamente proporcional a la intensidad de la reacción y siguiendo las especificaciones recomendadas para cada ensayo:

- Colesterol total. El ensayo se realizó en suero, empleando el método CHOD-PAP (test color enzimático) y el reactivo con número de referencia 1 489704 de Roche.

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

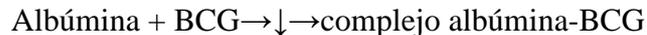
- Proteínas totales. El ensayo se realizó en suero empleando test colorimétrico con reactivo número de referencia 11929917 de Roche. En solución alcalina, el cobre bivalente reacciona con el enlace peptídico de las proteínas formando el característico complejo biuret purpúreo. Con tartrato sódico-potásico se impide la precipitación de hidróxido de cobre y con yoduro potásico se inhibe la autoreducción del cobre.



La intensidad cromática es directamente proporcional a la concentración de proteína y puede medirse fotométricamente.

- Albúmina. El ensayo se realizó en suero, empleando la reacción colorimétrica con Verde Bromocresol y el reactivo con número de referencia 1970623 (R1: Tampón citrato: 95 mmol/l Ph 4,1) y 1970640 (R2: tampón citrato: 95 mmol/l Ph 4,1: verde de bromocresol: 0,66 mmol/l) ambos de Roche. Con un Ph de 4.1 la albúmina tiene un carácter suficientemente catiónico para formar un compuesto con el colorante aniónico verde de bromocresol (BCG) formando un complejo azul verdoso.

pH 4,1



La intensidad cromática del color azul verdoso es directamente proporcional a la concentración de albúmina y se mide fotométricamente.

- Ferritina: El ensayo se realizó en suero, mediante una reacción inmunoturbidimétrica: se basa en el principio del test inmunológico de aglutinación con intensificación de la reacción por latex. Se utilizó el reactivo 11661400 (R1: Tampón trishidroximetilaminometano: 0,18mol/l, Ph8, 2; cloruro sódico: 100 mmol/l y R2: partículas de látex, recubiertas con anticuerpos policlonales antiferritina humana de conejo).(Fig. 5)

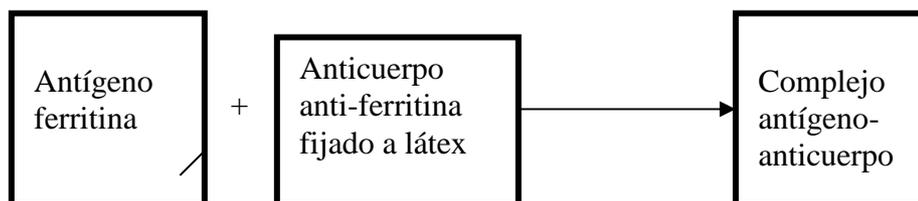


Figura 5. Anticuerpos antiferritina fijados a látex reaccionan con el antígeno de la muestra, formando un complejo anticuerpo-antígeno que, después de la aglutinación, se mide turbidimétricamente.

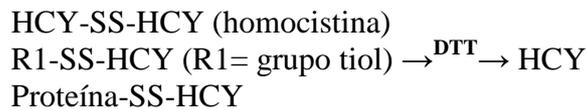
- Transferrina: reacción inmunturbidimétrica (medición de la turbidez originada en una reacción antígeno-anticuerpo) con anticuerpos anti-transferrina humana de conejo. Se realizó en suero mediante el test de Roche, basado en el principio del test inmunológico de aglutinación. Referencia 03035522. R1 tampón fosfato: 55mmol/l, pH7, 2; NaCl: 25 mmol/; polietilenglicol: 5%. R2 Anticuerpos anti-transferrina humana (conejo): dependiente del título; NaCl: 100mmol/l.

- Proteína C (PCR): reacción inmunturbidimétrica entre la Proteína C presente en la muestra y anticuerpos anti CRP de conejo unidos a partículas de látex. Para la determinación de la PCR se dispone de varios métodos como la nefelometría y la turbidimetría. El test utilizado es el de Roche, y se basa en el principio del test inmunológico de aglutinación. Los reactivos empleados fueron R1:1776371 y R2: 1776228 ambos de Roche (R1: tampón trihidroximetil aminometano hidrocloreuro: 100 mmol/l, Ph 7,5; cloruro sódico: 300 mmol/l; polietilenglicol: 2%. Y 2: Anticuerpo anti-PCR/tampón y anticuerpos anti PCR humana (cabra): dependiente del título; tampón trishidroximetil aminometano hidrocloreuro 100 mmol/l, pH 8; cloruro sódico: 300 mmol/l polietilenglicol 2%.

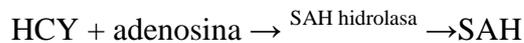
- Homocisteína: la determinación fue realizada con IMX método de fluoroinmunoanálisis según protocolo ABOTT PARK IL 60054 USA. Se basa en la tecnología de inmunoanálisis de polarización de la fluorescencia. La homocisteína unida (forma oxidada) se reduce a homocisteína libre y ésta se convierte enzimáticamente en S-adenosil-L-homocisteína como se explica a continuación:

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

Reducción: la homocistina y las formas de homocisteína presentes en la muestra como disulfuro mixto y unidas a proteínas se reducen y forman homocisteína libre utilizando el ditioneal (DTT).



Conversión enzimática: la homocisteína total libre se convierte en S-adenosil-L-homocisteína (SAH) utilizando la SAH hidrolasa y exceso de adenosina.



En condiciones fisiológicas, la SAH hidrolasa convierte la SAH en homocisteína. El exceso de adenosina en la solución de pretratamiento convierte la HCY en SAH utilizando la SAH hidrolasa bovina.

- Ácido fólico: determinado mediante electroquimioluminiscencia con test de fijación basado en un principio de test competitivo que utiliza proteínas fijadoras naturales específicas del folato. El folato de la muestra compite con el folato biontilado añadido por ocupar los puntos de fijación de la proteína fijadora específica del folato marcada con rutenio. La mezcla de reacción es trasladada a una célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan temporalmente a la superficie del electrodo. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide directamente con un fotomultiplicador. El test ha sido realizado en el analizador automático Roche Elecsys 2010.

- Vitamina B₁₂: determinada mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia basado en el principio de competición y emplea el factor intrínseco específico de la vitamina B₁₂. La vitamina B₁₂ de la muestra compite con la vitamina B₁₂ añadida marcada con biotina por los puntos de fijación del complejo del factor intrínseco marcado con rutenio. El test ha sido realizado en el analizador automático Roche Elecsys 2010 y en el módulo Elecsys Modular Analytics E-170.

4. MÉTODO ESTADÍSTICO Y SOPORTE INFORMÁTICO

El tratamiento estadístico recogido en esta memoria, está basado en los realizados anteriormente por autores como:

- Reyes Perez, A. “Estudio longitudinal de los niveles de Zinc y Cobre en pacientes sometidos a hemodiálisis: correlación con diversos parámetros bioquímicos”. Memoria de Licenciatura. Universidad de Granada, 2001.
- Catro Aguilar-Tablada, T. “Estudio del Estado Nutricional de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Relación con el tipo de afección, extensión y actividad”. Tesis doctoral. Universidad de Granada, 2003.

En cualquier caso, y siguiendo lo desarrollado anteriormente por los autores citados, el uso de las distintas pruebas estadísticas empleadas, se fundamentó en las características distributivas de normalidad o no normalidad, de las poblaciones maestras (datos) analizadas.

De manera previa, se realizaron ensayos de parametricidad (test de Kolmogorov-Smirnov y test de Bartlett) de la totalidad de los datos analizados, observándose como en todos los casos, las poblaciones muestrales presentaban una distribución no normal.

De los resultados obtenidos en dichos ensayos, que han sido omitidos en la presente memoria por motivos de extensión, se dedujo la necesidad de emplear pruebas estadísticas de naturaleza no paramétrica, tal es el caso del test de Kruskal-Wallis, en detrimento de otras pruebas de naturaleza paramétrica que se hubiesen empleado en el supuesto de que las poblaciones muestrales presentaran una distribución normal o de Gauss.

El soporte informático empleado ha sido Stargraphics Plus 4.1 de Statistical Graphics Cosp. 1994-1999.USA.

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

IV. RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS GLOBALES DE LA MUESTRA.

1.1. Número de pacientes, edad y sexo.

Un total de 73 pacientes fueron incluidos en el estudio y, recibieron suplementación con dosis suprafsiológicas de ácido fólico. Las edades de los pacientes estudiados, estaban comprendidas en un rango de 18 a 82 años, con una media de 53,3 años (SD: 18,69).

Tabla XVII. Edad de los pacientes.

	n	media	SD	mínimo	máximo
Edad	73	53,3	18,69	18	82

24 de los pacientes, eran mayores de 65 años (Figura 6).

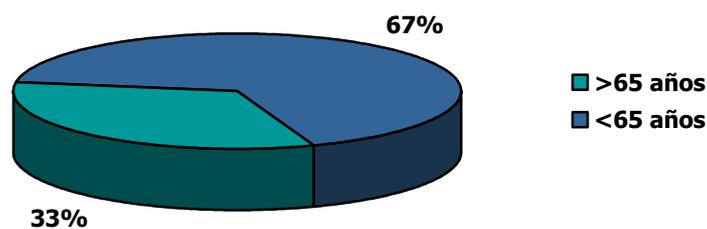


Figura 6. En la distribución de nuestra población por edad destaca un 33% de los pacientes con edad superior a los 65 años en el momento de iniciar el seguimiento.

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

Estas cifras de pacientes con edad superior a 65 años, se incrementan en Unidades hospitalarias, donde reciben hemodiálisis pacientes con mayor morbilidad, alcanzando en ellas valores hasta un 60% de los pacientes (Registro Andaluz, 2004).

Siendo 43 varones y 30 mujeres. (Figura 7)

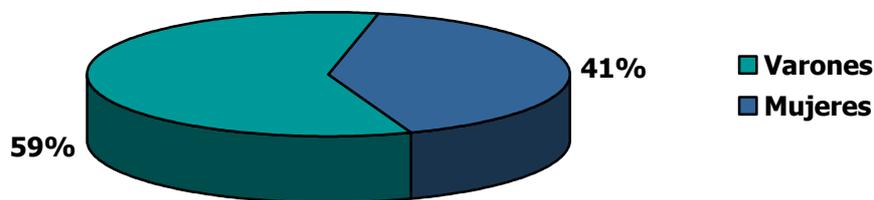


Figura 7. Distribución por sexos de los pacientes: 58,9% eran varones, y el 41,09% mujeres.

1.2. Tiempo en hemodiálisis.

El tiempo de duración del tratamiento con hemodiálisis variaba desde 4 meses a 12 años (media 43+/- 33 meses) al inicio del seguimiento.

1.3. Etiología de insuficiencia renal terminal.

La etiología de la enfermedad renal de base fue establecida según la clasificación ya comentada de Material y método.

1. Glomerular.
2. Intersticial.
3. Quística.
4. Vascular.
5. Diabetes.
6. Otros.

En 16 pacientes (21,9%) la etiología fue Nefropatía diabética, 12 (16,4%) Glomerulonefritis crónica, 17 (23,3%) Nefropatía intersticial, 7 (9,6%) Enfermedad poliquística autónoma dominante, 9 (12,3%) Nefrosclerosis, y en el 16,4% de los pacientes (12 pacientes en total) la causa de la insuficiencia renal era desconocida (Fig 8).

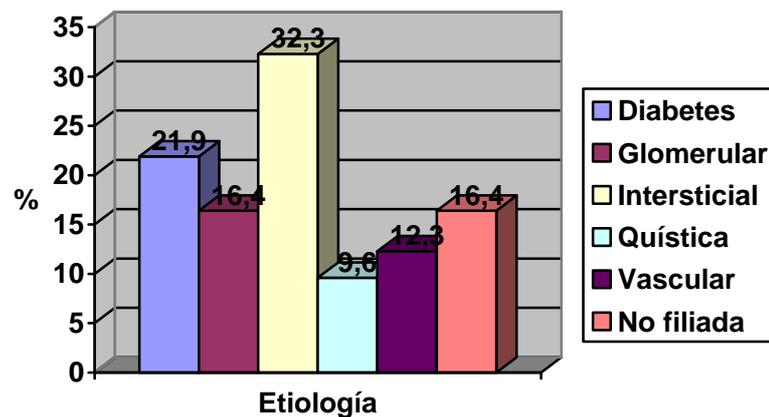


Figura 8. Etiología de insuficiencia renal de los enfermos estudiados, la Nefropatía intersticial fue la más prevalente en nuestros pacientes (23,3%), seguida de Nefropatía diabética (21,9%).

1.4. Medicación administrada.

Todos los pacientes recibieron semanalmente, en administración parenteral, 1 gramo de L-carnitina, 300 mg de piridoxina, 1 gramo de vitamina C y 50 miligramos de ácido fólico.

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

4 pacientes no necesitaron de la administración de eritropoyetina para mantener adecuadas cifras de hemoglobina. Al resto de pacientes se administró una media de 100,6 +/- 69,23 UI/kg/semana. Encontramos como estas necesidades fueron incrementandose durante el tiempo de estudio tal como recoge la Tabla XVIII.

Tabla XVIII. La cantidad de eritropoyetina por kg. de peso semanal, que necesitaron nuestros pacientes para mantener cifras adecuadas de hemoglobina y hematocrito, aumentó significativamente durante el tiempo de seguimiento, con $p < 0,01$.

	media	SD	mínimo	máximo
Basal	70,55	49,09	40	246
1-12 meses	102,82	62,39	57,7	357
> 12 meses	123	78,28	38,46	421

A 71 (97,2%) de los pacientes se administró hierro parenteral (Fig 9), sólo 2 pacientes (2,8%) no lo precisaron en función a las cifras de ferritina protocolizadas y comentadas con anterioridad.

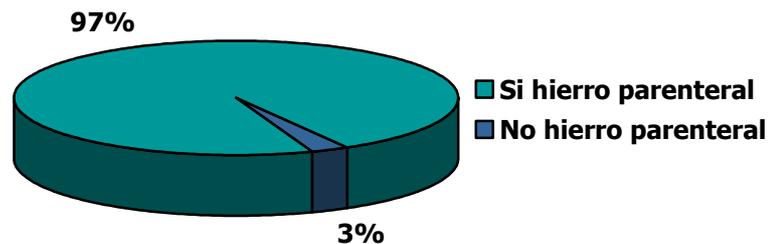


Figura 9. Sólo en 2 pacientes (3%), no se administró hierro parenteral, un caso debido a hiperferritinemia secundaria a politransfusión (posible hemosiderosis), y una paciente con hepatopatía por Virus de la Hepatitis C.

La dosis de hierro administrada osciló entre 62,5-1000 mg mensuales, con una dosis media de 200 mg +/- 18,3 mg, que no se modificó significativamente ($p > 0,05$) durante el seguimiento.

1.5. Características de Hemodiálisis.

Los pacientes recibían hemodiálisis convencional, con flujos sanguíneos de 250- 450 ml/minuto y flujo de diálisis de 800 ml/minuto.

Un 75% de los pacientes fueron tratados con cuprofán en los 3 primeros meses del estudio, con posterioridad el 100% se dializaron con membranas sintéticas de polisulfona (Fig 10). El efecto de la diferente biocompatibilidad derivada del dializador, por tanto, no tiene efecto en nuestro estudio.

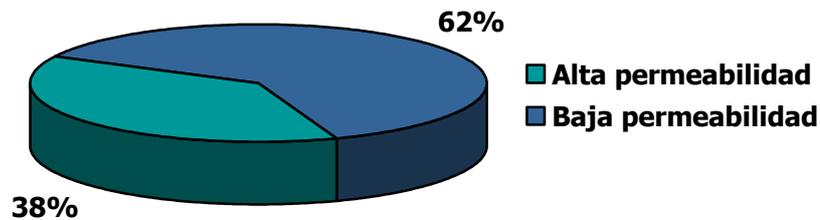


Figura 10. Todos los pacientes eran tratados con polisulfona. En un 38% la polisulfona era de alta permeabilidad, con mayor superficie ($1,9 \text{ m}^2$ vs $1,7 \text{ m}^2$), coeficiente de ultrafiltración y rendimiento para el filtrado de fosfatos y moléculas medias fundamentalmente.

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

El tiempo medio de duración de las sesiones de hemodiálisis era de 246 +/- 24 minutos (mínimo 210, máximo 270 minutos).

La dosis media de hemodiálisis (KT/V) administrada, era adecuada a los criterios de las guías internacionales ya comentados (1,37 +/- 0,27), y se incrementaron con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) durante el tiempo de estudio (Tabla XIX).

Tabla XIX. Dosis de hemodiálisis de los pacientes (KT/V) aplicado a los pacientes. Durante el seguimiento encontramos aumento significativo de la dosis de hemodiálisis aplicada ($p = 0,02$).

	media	SD
Global	1,37	0,27
1-12 meses	1,31	0,25
> 12 meses	1,45	0,29

1.6. Tiempo de seguimiento en hemodiálisis.

El tiempo medio de seguimiento de los pacientes para evaluar los parámetros nutricionales- inflamatorios y el efecto de la suplementación con dosis suprafisiológicas de ácido fólico parenteral fue de 21,7 +/- 17,3 meses. (Tabla XX)

Tabla XX. El tiempo mínimo de seguimiento fue de 18 meses.

	n	media	SD	mínimo	máximo
Tiempo	73	21,68	17,23	18	53

1.7. Patología cardiovascular.

1.7.1. Factores de riesgo tradicionales:

En el momento de inicio del estudio, un 25,4% de los pacientes eran fumadores activos.

Un 39,7% de los pacientes necesitaron de al menos de un hipotensor para el control de sus cifras de tensión arterial y el 21,9% eran diabeticos. (Fig 11).

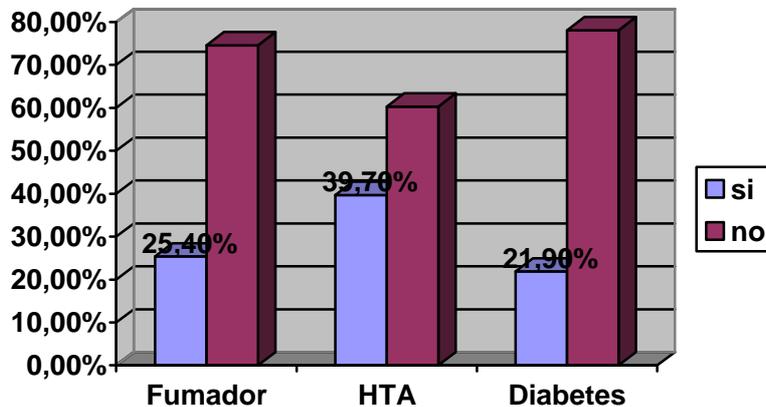


Figura 11. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos en nuestros pacientes: Tabaco (25,4 vs 74,6%), Hipertensión arterial (39,7 vs 60,3%) y Diabetes (21,9 vs 78,1).

1.7.2. Calcificaciones vasculares:

En el 69,8% de los pacientes encontramos calcificación patológica de Aorta abdominal con los criterios ya comentados en material y método.

Un 28,5% presentaban calcificación en arterias interdigitales.

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

Si sumamos la existencia de calcificaciones en una y otra localización, el porcentaje de calcificación patológica ascendió hasta el 73% de los pacientes (53 pacientes) (Fig. 12).

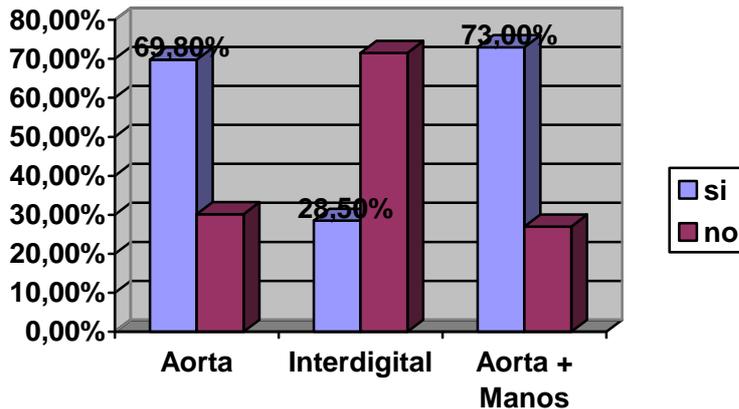


Figura 12. Prevalencia de calcificaciones vasculares en nuestros pacientes: Calcificación lineal superior a 2 cm. en Aorta abdominal (69,8 vs 30,2%), Calcificación en arterias digitales (28,5 vs 71,5 %). Existió una muy elevada prevalencia de calcificaciones vasculares al tener en cuenta ambas localizaciones (73 vs 27 % sin ellas).

1.7.3. Presencia de enfermedad cardiovascular:

*Historia de cardiopatía isquémica:

15 pacientes (25,4%), (Fig.13) (Fig.15), presentaban historia documentada de infarto de miocardio, angor o estenosis superior al 70% en al menos 1 vaso o un test de esfuerzo patológico.

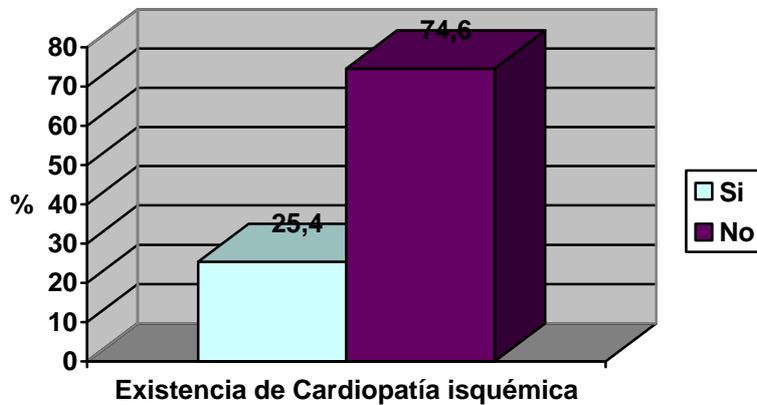


Figura 13. Cardiopatía isquémica al inicio del estudio. El 25,4% de los pacientes presentaban datos clínicos de cardiopatía isquémica, frente al 74,6% que carecían de ella.

*Enfermedad vascular periférica:

Disminución de pulsos periféricos en la exploración física y/o angiografía patológica: se encontraba presente en 9 pacientes (12,3%) (Fig 14) (Fig 15).

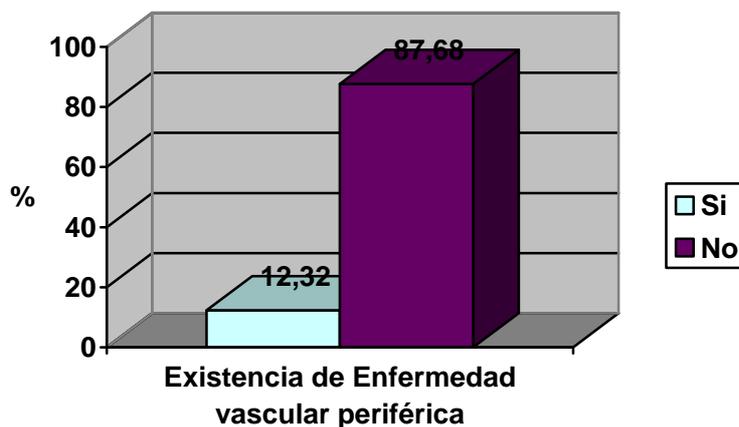


Figura 14. Enfermedad vascular periférica al inicio del estudio. El 12,3% de los pacientes presentaban datos clínicos de enfermedad vascular periférica, frente al 87,6% que carecían de ella.

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

*Enfermedad cerebrovascular:

Con diagnóstico clínico y de imagen (TAC o RMN patológica):
estuvo presente en 2 pacientes (3,4%) (Fig 15).

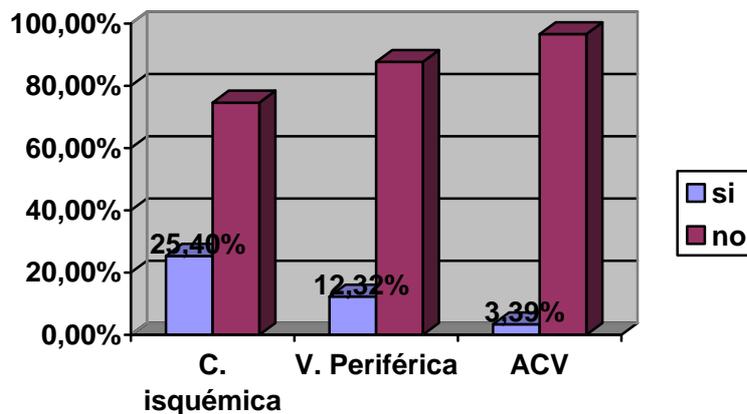


Figura 15. Encontramos una prevalencia del 25,4% de Cardiopatía isquémica, 12,3% de Enfermedad Vascular periférica y 3,4% de Enfermedad Cerebrovascular, al considerar separadamente cada uno de los diagnósticos cardiovasculares.

Dado que en 4 pacientes, coexistían 2 de estos diagnósticos, encontramos enfermedad cardiovascular según los criterios diagnósticos ya comentados en 22 de los 73 pacientes valorados (30,1% de nuestra población) y ausencia de ella en 51 pacientes (69,9%). (Fig. 16).

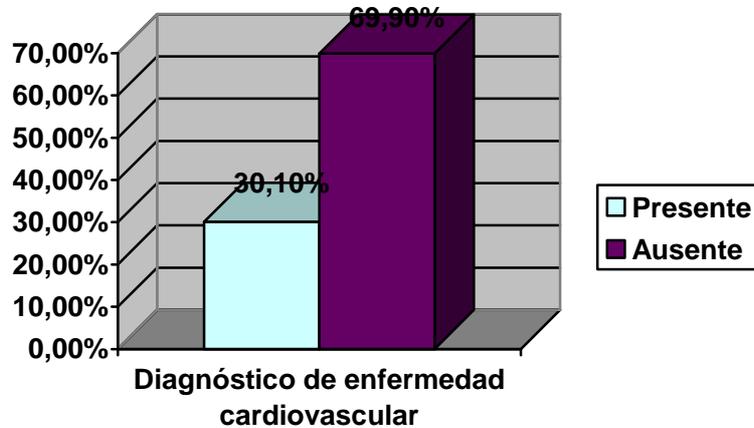


Figura 16. Frecuencia de enfermedad cardiovascular en el grupo de pacientes evaluados.

Los factores de riesgo y calcificaciones vasculares, en función a la existencia o no de patología cardiovascular, fueron analizados y quedan recogidos en la tabla XXI.

Tabla XXI. Encontramos mayor prevalencia de Diabetes, HTA y calcificaciones Aórticas en el grupo de pacientes, en los que existía historia de enfermedad cardiovascular. (*p< 0,01).

	Pacientes n =73	Con historia CV n = 22	Sin historia CV n = 51
Diabetes %*	21,9	23,3	12,1
HTA %*	39,7	50	30,3
Tabaco %	25,4	30	21,2
Calcificación Aortica %*	69,8	86,6	72,7
Calcificación Arterias interdigitales %	28,5	36,6	21,2
Aortica + interdigitales %*	73	90	57,5

1.8. Causas de fallecimiento de los pacientes durante el tiempo de estudio:

14 Pacientes fallecieron, en 8 casos (el 57,14%) la causa fue cardiovascular (2 mujeres y 6 varones), y en los seis restantes: 2 por problemas hemorrágicos relacionados con cirugía, 1 por edema agudo de pulmón, 1 paciente sepsis secundaria a perforación de colon, 1 por infección respiratoria y en 1 paciente retirada voluntaria de la técnica por edad avanzada y elevada comorbilidad (Fig 17).

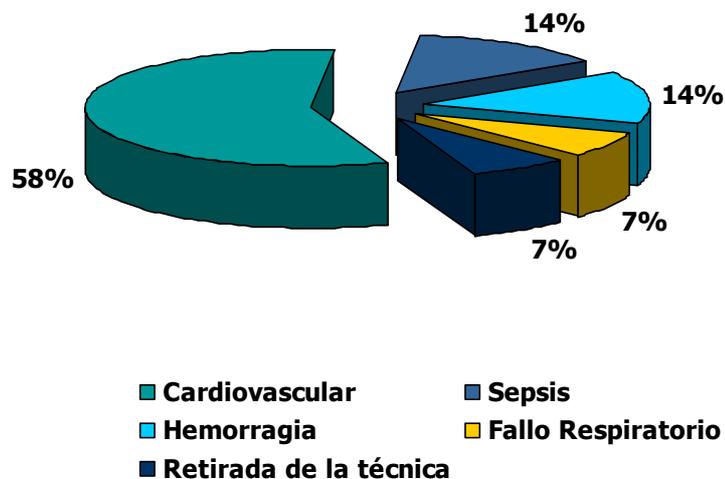


Figura 17. Causa de muerte de los pacientes fallecidos durante el seguimiento. La alta prevalencia de mortalidad cardiovascular (57,14%) coincide con los datos publicados ya comentados.

2. INDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

Encontramos un IMC medio de 25,29 kg/m², normal, según los criterios de la Organización Mundial de la salud (OMS), aunque con amplias variaciones, con presencia de valores de IMC mínimos de 16,2 kg/m², y máximos de 37,9 kg/m².

El IMC fué inferior a 18,5 kg/m² (bajo peso) tan sólo en un 3,87% de todas las determinaciones realizadas, con valores mínimos de 16,2 kg/m².

El 83,97% de las estimaciones correspondían a IMC normales, con una media de 24,56 kg/m² (mínimo 18,6 kg/m², máximo 29,6 kg/m²), y el 12,16% correspondieron a sobrepeso (Tabla XXII). (Fig 18).

Tabla XXII. IMC de nuestros pacientes, de forma global, y desglosado en función a la clasificación de la OMS. ($\leq 18,5$ kg/m²: bajo peso; IMC entre 18,5-29,5 kg/m²: normal; IMC $\geq 29,5$ kg/m²: sobrepeso).

	media	SD	mínimo	máximo
IMC global	25,29	3,90	16,2	37,9
Bajo peso	17,62	0,67	16,2	18,4
Normal	24,56	2,75	18,6	29,6
Sobrepeso	32,19	2,31	29,9	37,9

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

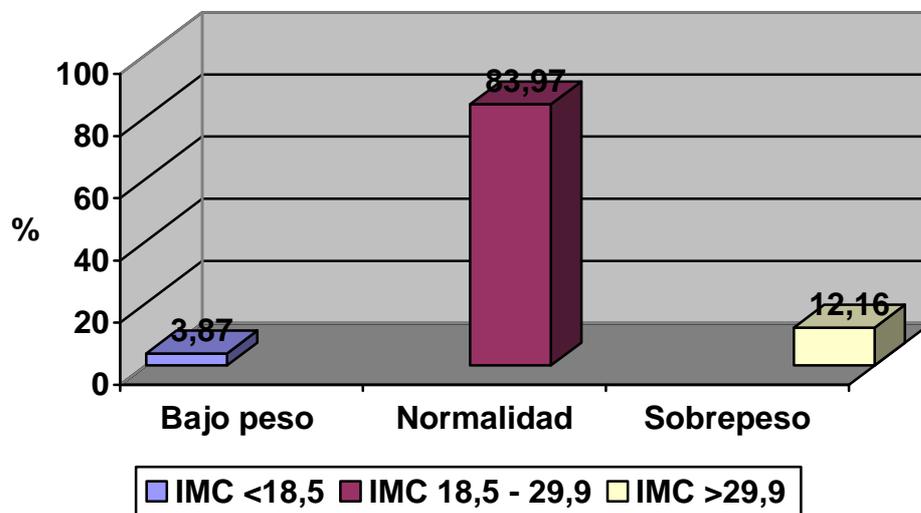


Figura 18. Situación nutricional de nuestros pacientes, según la clasificación del IMC (Valores del Comité de Expertos de la OMS). Un 3,87% de los valores correspondieron a bajo peso (IMC < 18,5), un 12,16% sobrepeso (IMC > 29,9), el 83,97% correspondieron a valores de IMC normales.

Evaluamos la relación del IMC con las características globales de nuestros pacientes, existiendo diferencias estadísticamente solo significativas para el sexo de los pacientes. Las mujeres presentaron un IMC significativamente inferior a los varones ($p=0,0$).

3. EVALUACIÓN GLOBAL DE LOS DATOS ANALÍTICOS:

3.1. Proteínas totales.

Se realizaron 725 determinaciones de proteínas totales (PT), encontrando unos niveles medios de 6,6 +/- 0,76 gramos/decilitro (gr/dl).

67 determinaciones (9,24%) correspondieron a valores de proteínas totales plasmáticas bajas (mínimo 5,7 g/dl, máximo 5,9 g/dl) con respecto a los rangos de referencia de nuestro laboratorio.

658 de las determinaciones (el 90,76%) arrojaron niveles de normalidad (mínimo 6 g/dl, máximo 9 g/dl). Ninguno de los pacientes del estudio presentó niveles de proteínas por encima de los valores de referencia del laboratorio. (Tabla XXIII). (Fig 19)

Tabla XXIII. Determinaciones de proteínas totales realizadas durante el seguimiento, los valores medios encontrados así como la distribución según los valores normales de referencia del laboratorio (6 - 9,1 g/dl)

	n	media	SD	mínimo	máximo
PT bajas	67	5,62	0,28	4,5	5,9
PT normales	658	6,74	0,72	6,0	9,0

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

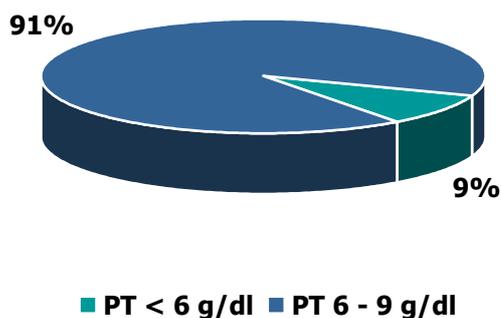


Figura 19. Un 9% de valores de proteínas totales mostraron rangos inferiores a la normalidad.

El grupo de mujeres estudiadas presentaban unos niveles más bajos de proteínas totales que los varones ($p= 0,00787684$)

3.2. Albúmina plasmática.

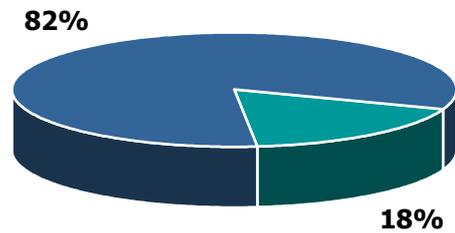
Los niveles medios de albúmina plasmática fueron de 3,77 gramos/decilitro (g/dl) con valores mínimos de 2,1 g/dl y máximos de 5,1 g/dl (SD 0,43).

125 determinaciones (17,78%) correspondieron a valores de albúmina plasmática inferiores a 3,5 g/dl (mínimo 2,1 g/dl, máximo 3,4 g/dl), un elevado porcentaje, y que como se ha comentado en la introducción, es el valor plasmático a partir del cual aumenta la morbimortalidad del paciente renal (Lowrie).

578 de las determinaciones (el 82,22 %) arrojaron niveles de normalidad (mínimo 3,5 g/dl, máximo 5,1 g/dl). Ninguno de los pacientes del estudio presentó niveles de albúmina por encima de los valores de referencia del laboratorio (Tabla XXIV).

Tabla XXIV. Muestra el número total de determinaciones de albúmina plasmática que se realizaron durante el seguimiento, los valores medios encontrados así como la distribución según los valores analizados.

	n	media	SD	mínimo	máximo	%
Alb g/dl	703	3,77	0,43	2,1	5,0	100
Alb baja \leq 3,5 g/dl.	125	3,16	0,29	2,1	3,4	17,78
Alb normal $>$ 3,5 g/dl.	578	3,91	0,32	3,5	5,1	82,22



■ Albúmina Plasmática < 3,5 g/dl ■ Albúmina Plasmática > 3,5 g/dl

Figura 20. Un 18% de los valores obtenidos muestran cifras plasmáticas de albúmina inferiores a 3,5 g/dl, cifra bajo la cual, se incrementa la morbimortalidad de los pacientes en hemodiálisis.

También en el grupo de mujeres estudiadas existían unos niveles más bajos de albúmina plasmática que en los varones ($p= 1,84193E-7$)

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

3.3. Colesterol total.

Se realizaron 730 determinaciones de colesterol total, encontrando unos niveles medios de 162,98 miligramos/decilitro (mg/dl), con valores mínimos de 79 mg/dl y máximos de 305 mg/dl.

285 determinaciones (39,04 %) correspondieron a valores de colesterol total inferior a 150 mg/dl, que consideramos de acuerdo a la literatura revisada, como un nivel lipídico indicativo de deficiente estado de nutrición (mínimo 79 mg/dl, máximo 149 mg/dl).

445 de las determinaciones (el 60,96 %) arrojaron niveles por encima de estos valores. (Tabla XXV)(Fig20).

Tabla XXV. Colesterol total de nuestros pacientes y evaluación por grupos. Cifras plasmáticas inferiores a 150 mg/dl como marcador de pobre estado nutricional.

	n	media	SD	mínimo	máximo	%
Colesterol mg/dl	730	162,98	34,99	79	305	100
Colesterol \leq 150mg/dl	285	130,03	15,65	79	149	39,04
Colesterol $>$ 150mg/dl	445	184,09	26,64	150	305	60,96

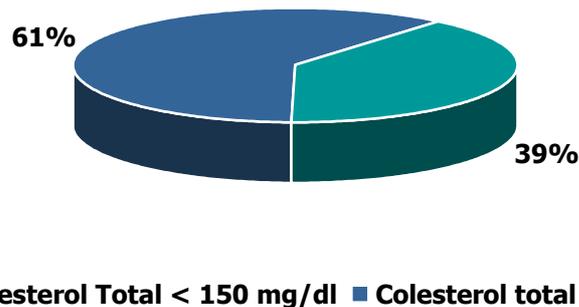


Figura 21. Un 39% de los pacientes presentaron cifras de colesterol inferior a 150 mg/dl, sugerente de pobre estado nutricional.

No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) entre las características globales de la muestra y los niveles plasmáticos de colesterol.

3.4. Ferritina plasmática.

Se realizaron 2002 determinaciones de ferritina plasmática, encontrando unos niveles medios de 447,86 nanogramos/decilitro (ng/dl), con valores mínimos de 14 ng/dl y máximos de 4557 ng/dl (por encima de 1000 ng/dl solamente en el caso de una paciente diagnosticada de hemosiderosis secundaria a múltiples transfusiones).

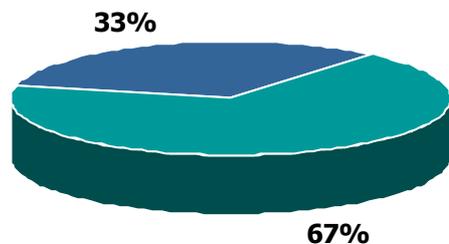
653 determinaciones (32,62 %) correspondieron a valores de ferritina plasmática superiores a 500 ng/dl.

1349 de las determinaciones (el 67,38 %) arrojaron niveles por debajo de estos valores (mínimo 14 ng/dl, máximo 500 ng/dl). (Tabla XXVI)(Fig. 22).

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

Tabla XXVI. Muestra el número total de determinaciones de Ferritina plasmática que se realizaron durante el seguimiento, los valores medios encontrados así como la distribución según los valores superiores a 500 ng/dl, considerados como indicativos de sobrecarga de hierro y/o marcador de estado inflamatorio sistémico.

	n	media	SD	mínimo	máximo
Ferritina ng/dl	2002	447,86	283,17	14	4557
Ferritina \geq 500 ng/dl	653	703,61	348,19	501	4557
Ferritina < 500 ng/dl	1349	324,05	115,60	14	500



■ Ferritina plasmática < 500 ng/dl ■ Ferritina plasmática > 500 ng/ml

Figura 22. Muestra la proporción entre pacientes con ferritina elevada vs normal.

Los varones presentaban niveles más elevados de ferritina plasmática que las mujeres ($p= 0,0000219765$)

3.5. Transferrina plasmática.

Se realizaron 1763 determinaciones de transferrina plasmática, considerando por nuestro laboratorio como valores de referencia normales, los niveles situados entre 200 a 405 miligramos decilitro (mg/dl) encontramos unos niveles medios de 168,81 (mg/dl), con valores mínimos de 28 mg/dl y máximos de 442 mg/dl.

El 85,02 correspondieron a valores de transferrina plasmática bajos (mínimo 28 mg/dl, máximo 199 mg/dl).

264 de las determinaciones (el 14,98 %) arrojaron niveles normales (mínimo 200 mg/dl, máximo 442 mg/dl). (Tabla XXVII)(Fig. 23).

Tabla XXVII. Número total de determinaciones de Transferrina plasmática realizadas durante el seguimiento.

	n	media	SD	mínimo	máximo
Transferrina mg/dl	1763	168,81	37,9	28	442
Transferrina \geq 200 mg/dl	264	230,79	38,16	200	442
Transferrina $<$ 200 mg/dl	1499	157,89	25,29	28	199

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.



■ Transferrina >200 mg/dl ■ Transferrina < 200 mg/dl

Figura 23. Frecuencia en la que encontramos niveles normales (14,98%) y bajos (85,02%) de transferrina.

Las mujeres del estudio presentaban niveles significativamente más bajos de transferrina ($p= 8,924E-7$)

3.6. Proteína C reactiva.

Los niveles medios de PCR fueron 1,3 mg/dl, con valores mínimos de 0,0 mg/dl y máximos de 33 mg/dl.

Consideramos patológicos los niveles superiores a 1,2 miligramos por decilitro. 121 determinaciones (22 %) correspondieron a valores de PCR superiores a 1,2 mg/dl (mínimo 2 mg/dl, máximo 33 mg/dl). El 78 % resultaron normales. (Tabla XXVIII)(Fig 24).

Tabla XXVIII. Número total de determinaciones de PCR. Valores medios encontrados así como la distribución según los valores considerados como normales por nuestro laboratorio.

	n	media	SD	mínimo	máximo
PCR mg/dl	550	1,36	2,83	0	33
PCR > 1,2 mg/dl	121	4,41	4,87	2	33
PCR < 1,2 mg/dl	429	0,51	0,50	0	1

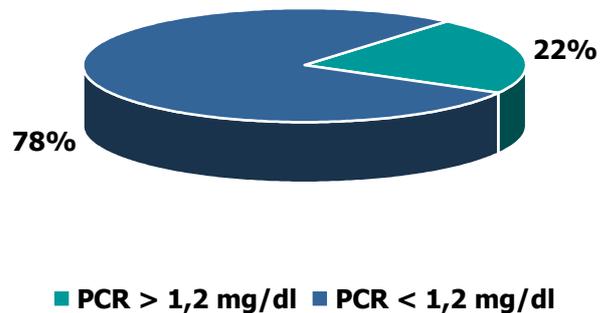


Figura 24. Un 78% de las determinaciones de PCR fueron normales.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los valores de PCR y características globales de los pacientes estudiados.

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

3.7. Homocisteína plasmática.

Se realizaron 219 determinaciones de homocisteína plasmática. Consideramos como valores normales, los niveles inferiores a 9 micromoles/ litro ($\mu\text{mol/l}$), hiperhomocisteinemia moderada los valores comprendidos entre 9-15 $\mu\text{mol/l}$, e hiperhomocisteinemia severa, aquellos valores superiores a 15 $\mu\text{mol/l}$.

Encontramos unos niveles medios de 19,85 $\mu\text{mol/l}$, con valores mínimos de 3,0 $\mu\text{mol/l}$ y máximos de 41 $\mu\text{mol/l}$. (Tabla XXIX).

Tabla XXIX. Resumen de los resultados globales obtenidos en la recogida de homocisteína plasmática.

	n	media	SD	mínimo	máximo
Homocisteína $\mu\text{mol/l}$	219	19,85	6,53	3	41

Solo 9 de las 219 determinaciones realizadas arrojaron cifras inferiores a 9 $\mu\text{mol/l}$ (4,11 %) y por tanto, que pudieramos considerar normales. (Fig. 25).

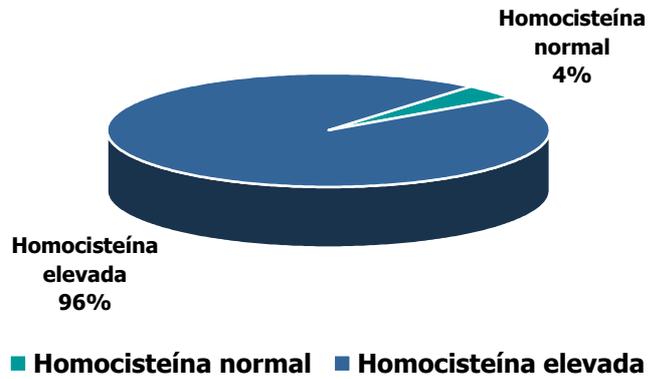


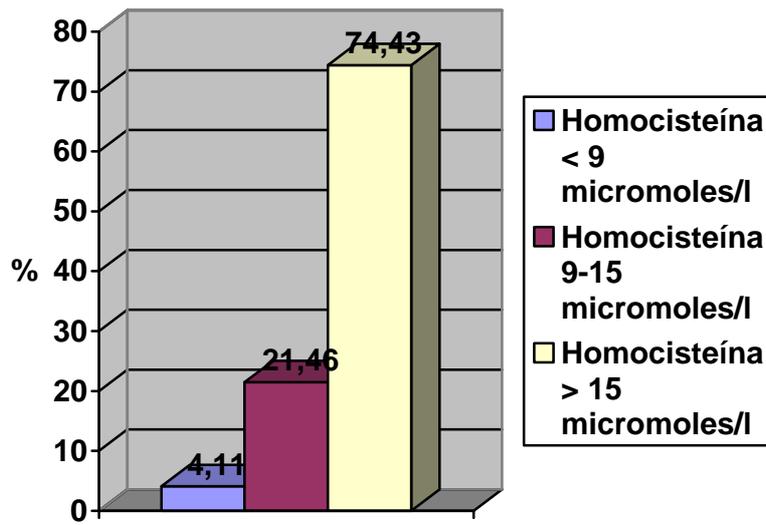
Figura 25. El 96% de nuestros pacientes presentaban hiperhomocisteinemia.

47 (21,46 %) correspondieron a valores de hiperhomocisteinemia moderada (mínimo 10 $\mu\text{mol/l}$, máximo 14 $\mu\text{mol/l}$) y 163 de las determinaciones (el 74,43%) correspondieron a hiperhomocisteinemias severas. (Tabla XXX). (Fig. 26).

Tabla XXX. Grado de hiperhomocisteinemia de nuestros pacientes, valores medios encontrados así como la distribución según el grado (moderado o severo).

	n	media	SD	mínimo	máximo
Homocisteína $\mu\text{mol/l}$	219	19,85	6,53	3	41
Homocisteína 9-15 $\mu\text{mol/l}$	47	12,68	1,46	10	14
Homocisteína > 15 $\mu\text{mol/l}$	163	22,69	5,48	16	41

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.



La figura 26. Muestra la frecuencia de pacientes con homocisteína normal, hiperhomocisteinemia moderada y severa. El 74% de nuestros pacientes presentaron cifras, que en la mayoría de los estudios se señalan como *altamente proaterogénicas*.

4. DESCRIPCIÓN DEL IMC DURANTE EL TIEMPO DE SEGUIMIENTO.

Las medida iniciales de IMC mostraron unos resultados medios de 25,41 kg/ m², con valores comprendidos entre 17,2 a 37,9 kg/ m². Durante el primer año de seguimiento el IMC medio de los pacientes se mantuvo en 25,44 kg/ m². A partir del año de seguimiento, hasta finalizar el periodo de estudio el IMC disminuyó hasta 25,13 kg/ m². (Tabla XXXI).

Tabla XXXI. Evolución del IMC durante el tiempo de estudio.

	IMC al inicio del estudio kg/ m ²	IMC 1-12 meses kg/ m ²	IMC >12 meses kg/ m ²
Valores medios	25,41	25,44	25,13
Valores mínimos	17,2	16,7	16,2
Valores máximos	37,9	37,6	37,2
SD	3,81	4,08	3,83

Aunque existió un descenso del IMC, el análisis de la evolución de este parámetro antropométrico durante el tiempo de estudio no mostró variaciones estadísticamente significativas. (Fig 27).

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

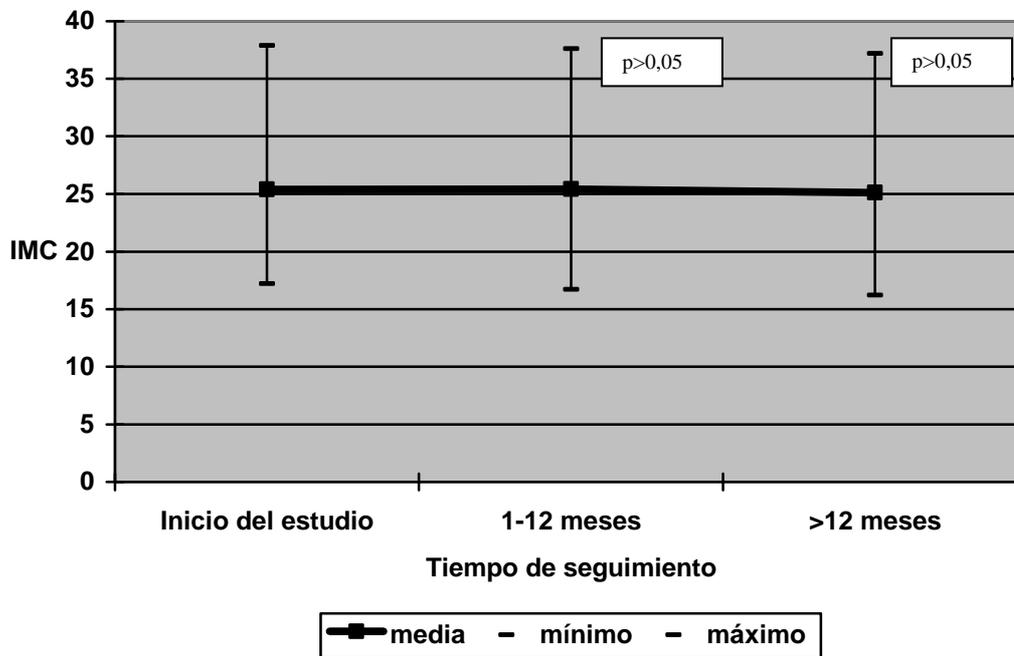


Figura 27. No encontramos diferencias significativas en la evolución del IMC durante el tiempo de seguimiento. El test de Kruskal-Wallis mostró unos valores de $p = 0,999071$ en el análisis global de los datos. Las variaciones del IMC fueron analizadas de forma separada durante el tiempo de estudio: No existió diferencia estadísticamente significativa en el periodo de tiempo 1-12 meses ($p = 0,96469$) y hasta finalizar el estudio ($p = 0,9949$).

5. DESCRIPCIÓN DE LOS DATOS ANALÍTICOS EN FUNCIÓN AL TIEMPO DE SEGUIMIENTO.

5.1 Proteínas totales.

Al inicio del estudio, encontramos unos niveles medios de proteínas totales de 6,8 gramos/ decilitro (g/dl), con valores comprendidos entre 5,1 a 9,0 g/dl, que descendieron con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Tabla (XXXII).

Tabla XXXII. Evolución de las proteínas plasmáticas de los pacientes durante el tiempo de estudio. El análisis de los datos, muestra como las proteínas totales disminuyeron durante el tiempo de seguimiento, existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,000638391$).

	Proteínas totales al inicio del estudio g/ dl	Proteínas totales: 1-12 meses g/ dl	Proteínas totales >12 meses g/ dl
Valores medios	6,87	6,52	6,58
Valores mínimos	5,1	4,5	5,1
Valores máximos	9	8,5	8,1
SD	1,20	0,52	0,46

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

5.2 Albúmina plasmática.

Los niveles iniciales de albúmina plasmática de los pacientes fueron de 4 gramos/ decilitro (g/dl), con valores comprendidos entre 2,1 a 5,1 g/dl. Durante el primer año de seguimiento descendieron a 3,7 g/dl, y hasta finalizar el periodo de estudio mantuvieron unos valores medios de 3,67 g/dl. (Tabla XXXIII). Los niveles plasmáticos de albúmina disminuyeron, existiendo una diferencia estadísticamente muy significativa ($p=9,11685E-9$).

Tabla XXXIII. Evolución de las determinaciones de albúmina en los pacientes.

	Albúmina al inicio del estudio g/ dl	Albúmina: 1-12 meses g/ dl	Albúmina >12 meses g/ dl
Valores medios	4,04	3,70	3,67
Valores mínimos	2,1	2,3	2,4
Valores máximos	5,1	4,6	4,5
SD	0,49	0,36	0,36

5.3 Colesterol total.

Los niveles medios de colesterol total, en la valoración inicial de los pacientes fue de 170 miligramos/ decilitro (mg/dl), con valores comprendidos entre 109 a 277 mg/dl. Existió un descenso progresivo en sus valores medios, que se situaron en 162 mg/dl durante el primer año, y con posterioridad, en 158 mg/dl (mínimo de 79 y máximo de 273 mg/dl). (Tabla XXXIV), con diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0274693$).

Tabla XXXIV. Evolución del colesterol total en los pacientes Existió una disminución durante el tiempo de estudio con ($p < 0,05$).

	Colesterol total al inicio del estudio mg/ dl	Colesterol total: 1-12 meses mg/ dl	Colesterol total >12 meses mg/ dl
Valores medios	170,58	162,41	158,49
Valores mínimos	109,0	90	79
Valores máximos	277,0	305,0	273,0
SD	38,33	33,33	33,13

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

5.4 Ferritina plasmática.

Encontramos unos niveles medios de ferritina plasmática iniciales de 355 nanogramos/ mililitro (ng/ml), con valores comprendidos entre 14 a 4557 ng/ml. Sus valores plasmáticos durante el primer año de seguimiento aumentaron (466 ng/ml) y esta tendencia al incremento, se mantuvo con posterioridad, a pesar de mantener las mismas pautas de administración de hierro, y no haber aumentado las necesidades de hierro parenteral de forma significativa. Al finalizar el periodo de estudio los valores medios fueron de 496 ng/ml (mínimo de 70 y máximo de 2448 ng/ml). (Tabla XXXV).

La ferritina aumentó durante el tiempo de seguimiento, existiendo una diferencia estadísticamente significativa al aplicar el test. ($p= 0,0$)

Tabla XXXV. Evolución de la ferritina plasmática en los pacientes. Encontramos un aumento, existiendo diferencias estadísticamente significativa ($p<0,01$) durante el tiempo de estudio.

	Ferritina inicial ng/ ml	Ferritina 1-12 meses ng/ml	Ferritina >12 meses ng/ml
Valores medios	355,36	466,44	496,46
Valores mínimos	14	69	70
Valores máximos	4557	2318	2448
SD	381,44	227,89	220,28

5.5 Transferrina plasmática.

La transferrina plasmática media en nuestros pacientes disminuyó de 191 miligramos/ decilitro (mg/dl) a 169 mg/dl (entre 28 y 254 mg/dl) durante el primer año de seguimiento, y 159 mg/dl (mínimo de 55 y máximo de 369 mg/dl) hasta finalizar el periodo de estudio. (Tabla XXXVI). ($p=0,0$)

Tabla XXXVI. Evolución de las determinaciones de transferrina en los pacientes durante el tiempo de estudio.

	Transferrina inicial mg/ dl	Transferrina: 1-12 meses mg/ dl	Transferrina >12 meses mg/ dl
Valores medios	191,42	169,05	159,69
Valores mínimos	83	28	55
Valores máximos	442	254	369,0
SD	53,59	28,27	32,24

5.6 Proteína C reactiva (PCR).

Los niveles medios basales de PCR fueron de 1,0 miligramos/ decilitro, 1,2 mg/dl durante el primer año de seguimiento y 1,3 mg/dl a partir de éste, y hasta finalizar en el estudio. No encontramos diferencias estadísticamente significativa en los valores de PCR recogidos ($p=0,91129$) (Tabla XXXVII)

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

Tabla XXXVII. Las determinaciones de Proteína C reactiva en los pacientes durante el tiempo de estudio no se modificaron ($p>0,05$).

	PCR inicial mg/ dl	PCR: 1-12 meses mg/ dl	PCR >12 meses mg/ dl
Valores medios	1,0	1,21	1,39
Valores mínimos	0,0	0,0	0,0
Valores máximos	3,0	11,0	33,0
SD	1,41	1,89	3,00

5.7 Homocisteína plasmática.

La homocisteína plasmática de los pacientes en el momento de inicio del estudio presentaba unos valores medios de 22,67 micromoles/litro ($\mu\text{mol/l}$), con valores comprendidos entre 16 y 28 $\mu\text{mol/l}$. Durante el primer año de suplementación con altas dosis de ácido fólico mantuvieron el valor medio de 20 $\mu\text{mol/l}$. A partir del primer año de tratamiento, y hasta finalizar los 18 meses de observación, los niveles medios de homocisteína fueron de 19,58 $\mu\text{mol/l}$. Aunque con el tiempo de tratamiento encontramos una tendencia al descenso de sus valores plasmáticos, no existieron diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$). Los valores de homocisteína no se normalizaron en ninguno de los pacientes tratados. (Tabla XXXVIII). (Fig 28)(Fig 29).

Tabla XXXVIII. La homocisteína plasmática (Hcy) de los pacientes tras el tratamiento con dosis suprafisiológicas de ácido fólico parenteral no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,267784$) en la evaluación global de los datos o por periodos de tiempo (durante el primer año en tratamiento $p = 0,211866$, tras 12 meses $p = 0,438356$).

	Hcy inicial $\mu\text{mol/l}$	Hcy 1-12 meses $\mu\text{mol/l}$	Hcy >12 meses $\mu\text{mol/l}$
media	22,67	20,41	19,59
mínimos	16	10	3
máximos	28	33	41
SD	6,11	6,17	6,68

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

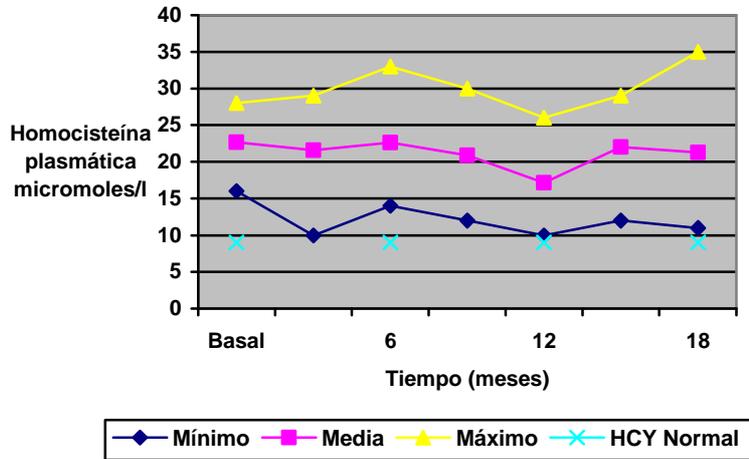


Figura 28. El tratamiento con elevadas dosis parenterales de ácido fólico no demostró ser eficaz en la corrección de la hiperhomocisteinemia de nuestros pacientes en un periodo de observación de 18 meses. El objetivo de normalización de homocisteína (HCY), no fue alcanzado.

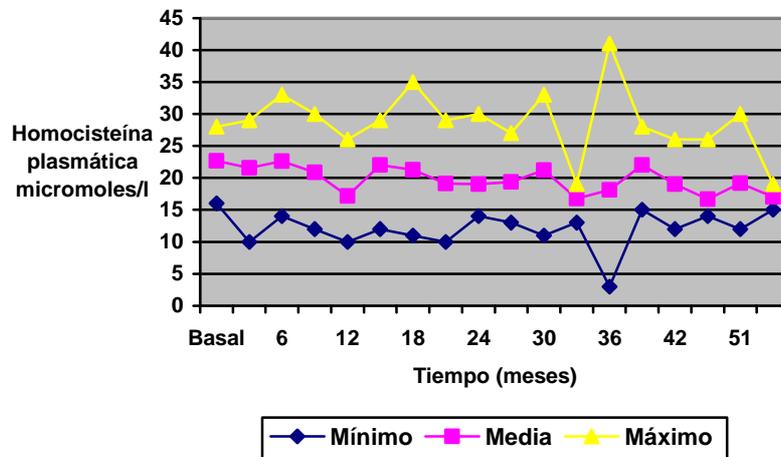


Figura 29. Un grupo de pacientes (n = 19) tras 4,5 años en tratamiento con altas dosis parenterales de ácido fólico, presentan descenso sin normalización, de los niveles plasmáticos de homocisteína, aunque sin diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$). Al mes 36 constatamos cifras anormalmente bajas y altas en nuestros pacientes, que atribuimos a inadecuado tratamiento de las muestras de sangre de los enfermos.

Tabla XXXIV. Resumen del test de Kruskal-Wallis en el estudio de los diferentes parámetros evaluados.

	Resultado Test	Relación significativa	Valor de P
IMC	25,93	n.s	$p > 0,05$
Proteínas totales	91,19	s	$p < 0,01$
Albúmina	131,09	s	$p < 0,01$
Colesterol total	73,29	s	$p < 0,05$
PCR	39,73	n.s	$p > 0,05$
Ferritina	394,3	s	$p < 0,01$
Transferrina	161,07	s	$p < 0,01$
Homocisteína	49,35	n. s	$p > 0,05$

El IMC de los pacientes tiende a descender durante el tiempo de seguimiento, aunque no encontramos diferencias estadísticamente significativas.

Las proteínas totales, albúmina, transferrina y colesterol plasmático, descendieron ($p < 0,01$).

Los niveles plasmáticos de ferritina aumentaron en nuestros pacientes con diferencias estadísticamente significativas, sin modificaciones paralelas en los valores de PCR.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas de los valores de homocisteína en los pacientes tratados con 50 mg intravenosos de ácido fólico.

6. ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS POR PERIODOS DE TIEMPO DE ESTUDIO.

Analizamos la evolución de los parámetros por periodos de tiempo, para evaluar si los cambios en los parámetros bioquímicos encontrados podían valorarse en un periodo de tiempo limitado a un año:

Las proteínas totales disminuyeron durante el tiempo de seguimiento, existiendo diferencias estadísticamente significativas durante los periodos evaluados ($p < 0,05$) y ($p < 0,05$). (Fig. 30).

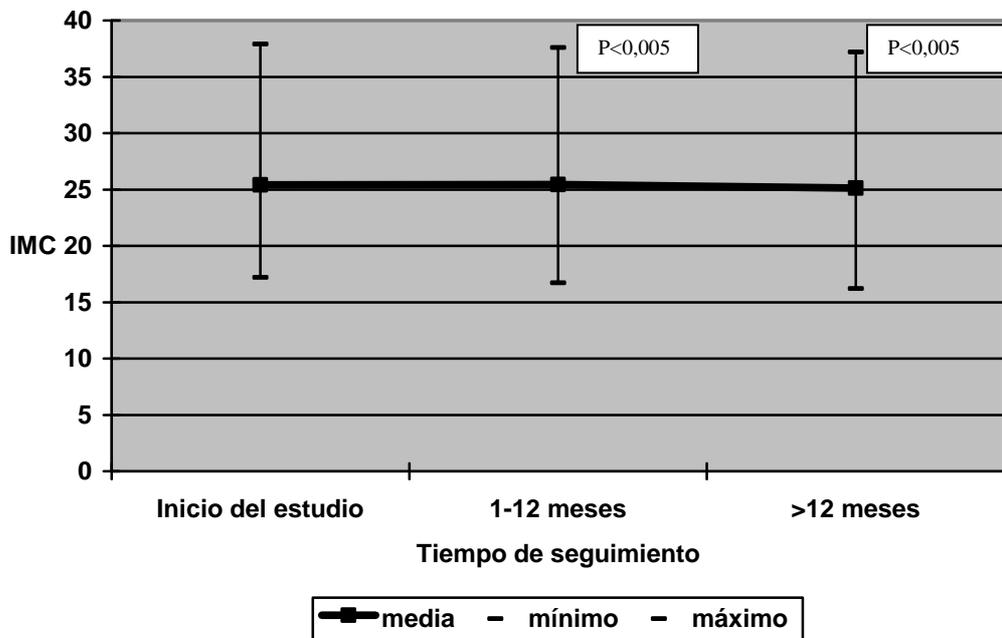


Figura 30. En el periodo de tiempo entre 1-12 meses, las proteínas totales disminuyeron con diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,0104963$). En el segundo periodo evaluado también encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,0357558$).

En el resto de los parámetros evaluados (albúmina plasmática, colesterol total, transferrina, ferritina, Proteína C reactiva y homocisteína), no existieron diferencias estadísticamente significativas en su evaluación por periodos de tiempo ($p > 0,05$). (Fig 31-36).

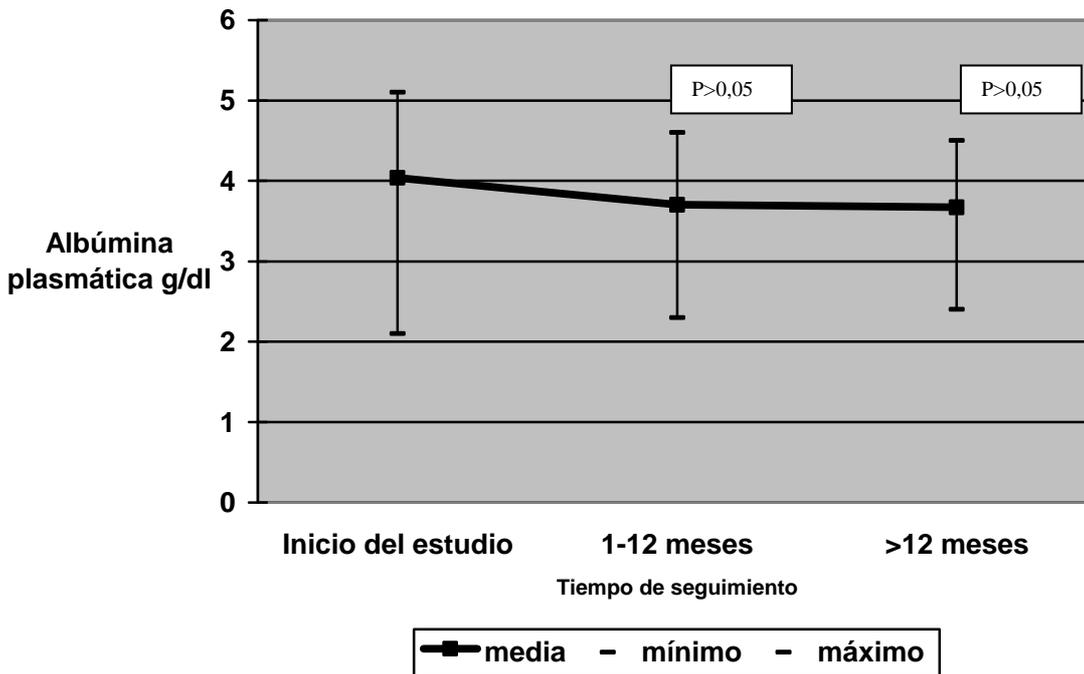


Figura 31. No existió diferencia estadísticamente significativa en la aplicación del test de Kruskal-Wallis en función del tiempo de Hemodiálisis para el grupo de tiempo entre 1 y 12 meses ($p = 0,0801038$) y hasta finalizar el estudio ($p = 0,24508$). Los cambios de albúmina de nuestros pacientes se han establecido lentamente, existiendo sólo diferencias estadísticamente significativas tras largos periodos de seguimiento (21,68 +/- 17,2 meses en el caso de nuestros pacientes).

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

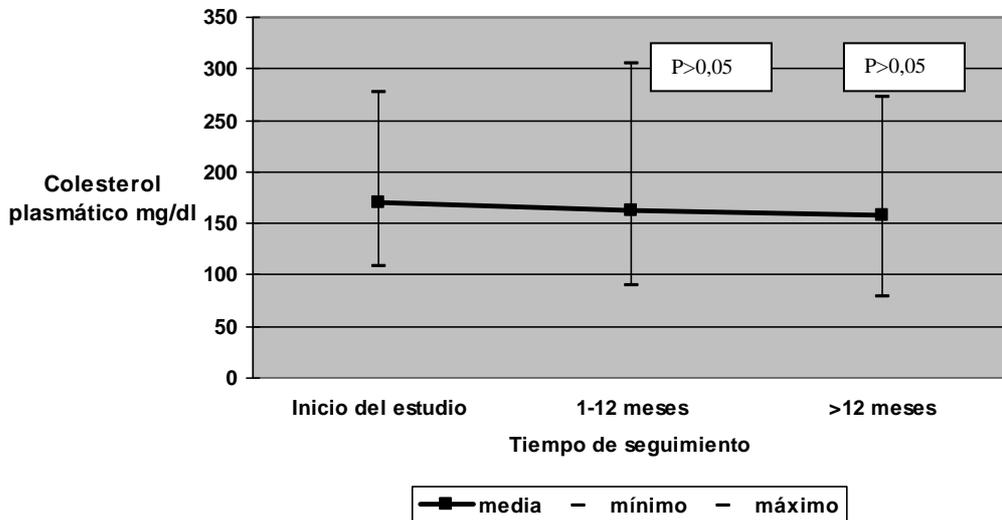


Figura 32. No existió diferencia estadísticamente significativa en el descenso del colesterol plasmático durante los periodos de tiempo 1-12 meses ($p=0,14735$) y > 12 meses ($p= 0,0967612$).

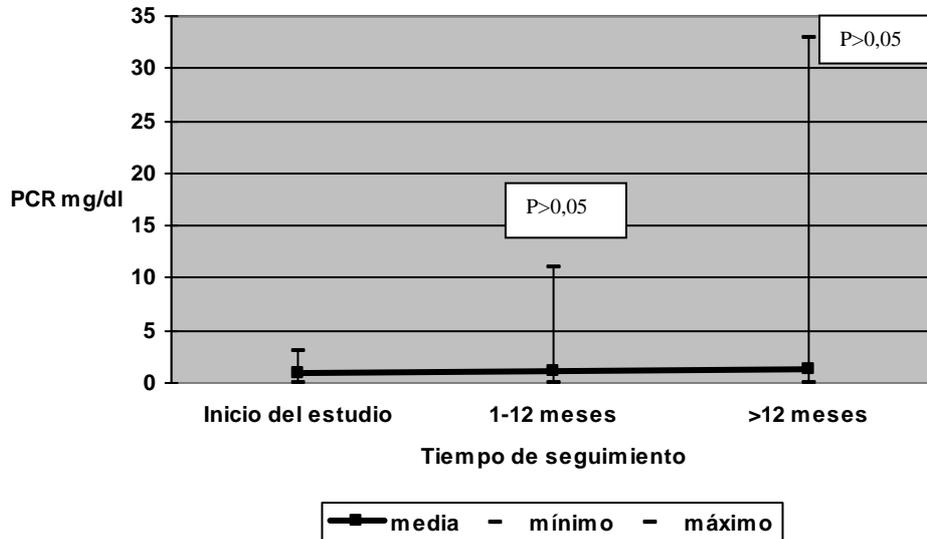


Figura 33. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en los valores de PCR durante el tiempo de estudio, valorados globalmente y por periodos de tiempo ($p= 0,590284$) y ($p= 0,892346$).

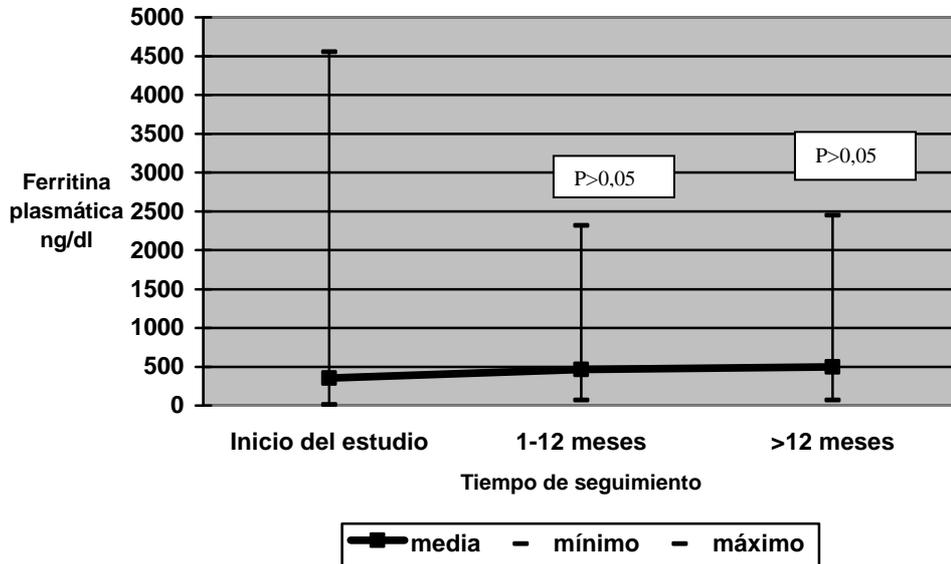


Figura 34. No encontramos diferencias estadísticamente significativas de ferritina durante el primer ($p= 0,587773$) y segundo año de seguimiento ($p= 0,0673547$).

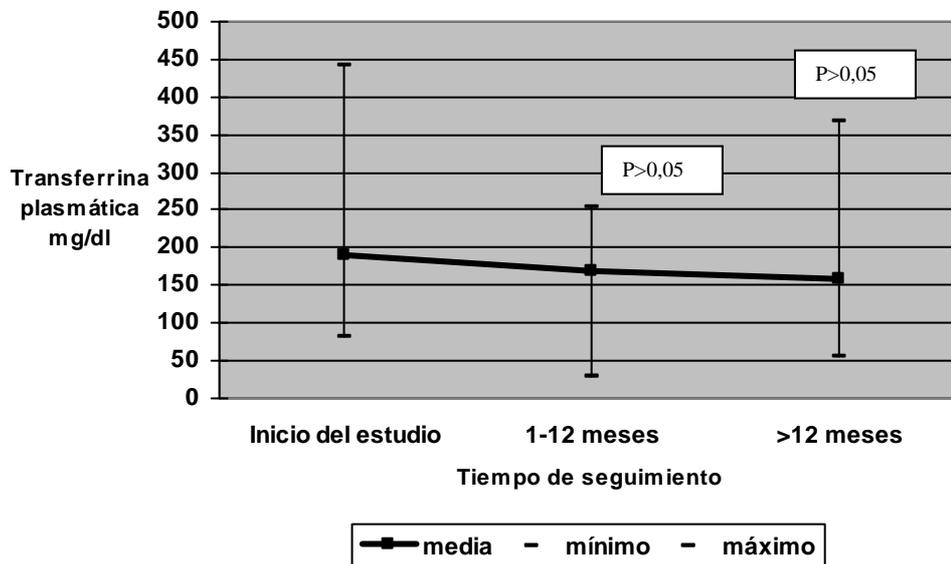


Figura 35. Los niveles de transferrina disminuyeron con diferencias estadísticamente significativa, aunque no en su evaluación por tiempo de estudio: 1 y 12 meses $p=0,968431$, más de 12 meses $p= 0,0555897$.

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

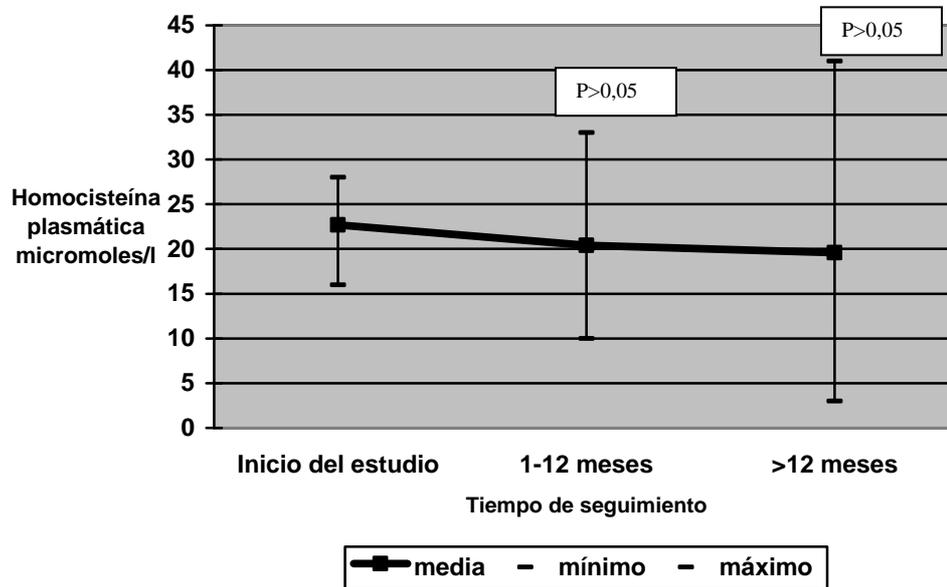


Figura 36. Los valores plasmáticos de homocisteína no se modificaron tras tratamiento con dosis parenterales de ácido fólico. Durante el intervalo de tiempo 1-12 meses ($p= 0,211866$) y de 12-18 meses ($p= 0,438356$).

7. ANÁLISIS DEL EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE ÁCIDO FOLÍNICO PARENTERAL EN LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE ÁCIDO FÓLICO Y HOMOCISTEÍNA. NIVELES DE VITAMINA B₁₂ DURANTE EL ESTUDIO.

7.1 Niveles plasmáticos de vitamina B₁₂.

Evaluamos los valores plasmáticos de vitamina B₁₂ en nuestros pacientes, al ser cofactor necesario en el metabolismo de la homocisteína.

Su monitorización durante el tiempo de estudio, aseguró la inexistencia de déficits que pudiesen contribuir a la hiperhomocisteinemia de nuestros pacientes.

Los niveles plasmáticos de vitamina B₁₂ de todos nuestros enfermos permanecieron por encima de 225 picogramos/ml (límite inferior de los niveles de normalidad), sin necesidad de suplementación.

La vitamina B₁₂ plasmática media fue de 326,9 +/- 115,2 pg/ml. 319,3 +/- 128 pg/ml durante el primer año de seguimiento, y 334,6 +/- 102,0 pg/ml al finalizar el periodo de estudio. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en sus valores durante este tiempo (Fig. 37) ($p > 0,05$).

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

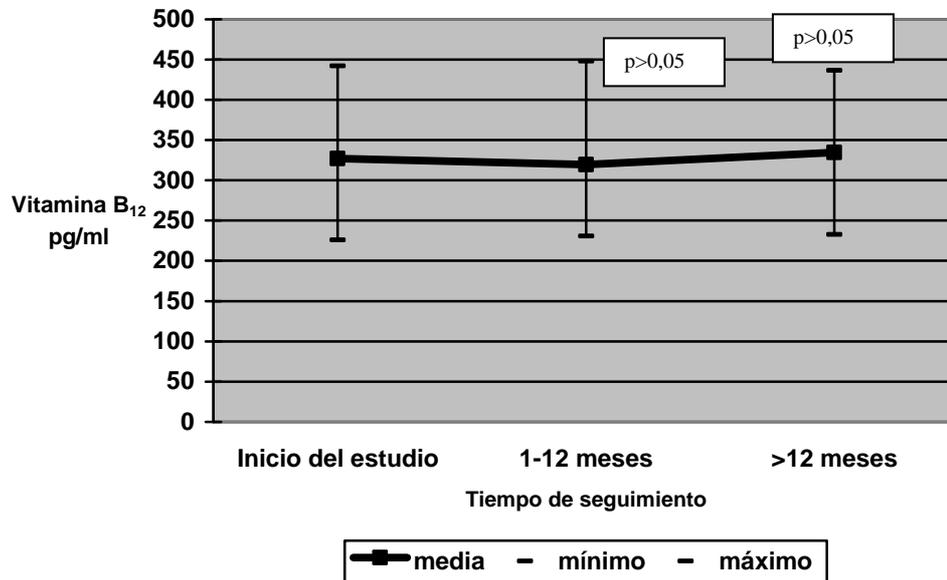


Figura 37. Los valores plasmáticos de Vitamina B₁₂ no se modificaron durante el tiempo de estudio. En el intervalo de tiempo 1-12 meses ($p=0,141866$) y de 12-18 meses ($p=0,531835$).

7.2 Niveles plasmáticos de ácido fólico.

Los valores normales para niveles plasmáticos de ácido fólico establecidos por nuestro laboratorio fueron de 2-19,7 nanogramos/ mililitro (ng/ml).

Encontramos un ácido fólico medio de $18 \pm 5,224$ ng/ml, normal, según los criterios utilizados, aunque con amplias variaciones, y presencia de valores de ácido fólico mínimos de 1,0 ng/ml, y máximos de 21,0 ng/ml.

Las medidas iniciales mostraron unos resultados medios de 12,57 ng/ml, con valores comprendidos entre 1,0 a 21,0 ng/ml. Durante el primer año de seguimiento el ácido fólico de los pacientes aumentó a 15,48 ng/ml (entre 4,0 y 20,0 ng/ml). A partir del año de seguimiento, hasta finalizar el periodo de estudio sus valores medios fueron de 17,49 (mínimo 1,0 y máximo de 20 ng/ml). (Tabla XL)

Tabla XL. Evolución de los valores plasmáticos de ácido fólico durante el tiempo de estudio.

	Valoración global	Inicio	1-12 meses	>12 meses
mínimos	1,0	1,0	4,0	1,0
máximos	21,0	21,0	20,0	20,0
medios	14,80	12,57	15,48	17,49
SD	5,22	5,53	4,73	3,47

El análisis de la evolución de este parámetro bioquímico durante el tiempo de estudio mostró variaciones estadísticamente significativas con $p < 0,01$, tanto en el análisis global, como en los cambios experimentados por el ácido fólico plasmático durante el primer año de la administración parenteral de ácido fólico (Fig. 38).

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

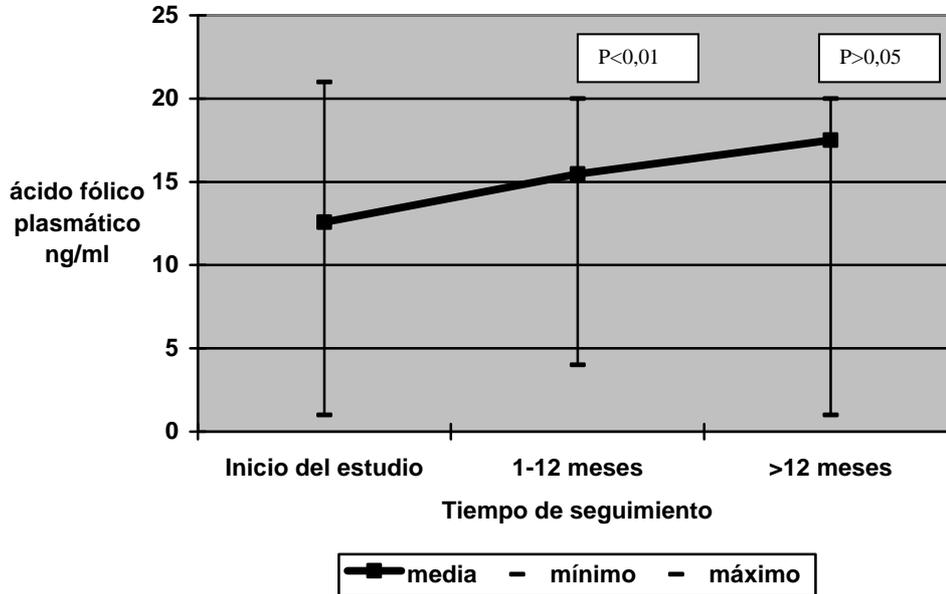


Figura 38. Los niveles de ácido fólico aumentaron durante el tiempo de estudio, encontramos diferencias significativas con $p= 8.41655E-10$. El test de Kruskal-Wallis mostró unos valores de $p = 0,00756257$ en el análisis las variaciones del ácido fólico durante el primer año de tratamiento. No existieron diferencia estadísticamente significativa en el periodo posterior ($p=0,0738081$): Los niveles plasmáticos de ácido fólico aumentaron significativamente sólo, durante el primer año de administración parenteral de ácido folínico, no a partir del año de administración del mismo.

7.3 Análisis de la relación entre los niveles plasmáticos de ácido fólico y la homocisteína plasmática.

Encontramos una fuerte correlación entre los valores de ácido fólico plasmático y los niveles de homocisteína de los pacientes, aunque sin diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,171794$, $r = - 0,684388$).

8. HIPERHOMOCISTEINEMIA Y SITUACIÓN NUTRICIONAL.

Uno de los objetivos de nuestro estudio, era evaluar si la homocisteína plasmática, en un estudio longitudinal prolongado, guardaba relación con los cambios nutricionales o el estado nutricional de los pacientes, intentando dilucidar si su comportamiento era, al igual que otros factores de riesgo cardiovasculares, paradójico, en nuestros pacientes.

En el análisis de regresión logística, no encontramos correlación estadísticamente significativa de los valores de homocisteína plasmática e índice de masa corporal ($p > 0,05$), proteínas totales ($p > 0,05$), albúmina ($p > 0,05$), colesterol total ($p > 0,05$) y transferrina plasmática ($p > 0,05$). (Tabla XLI)

Tabla XLI. Grado de correlación de la homocisteína plasmática con las variables nutricionales evaluadas y su significación estadística. En nuestro estudio, no encontramos relación entre el deterioro de los parámetros nutricionales y la homocisteína plasmática de los pacientes.

	Coefficiente de correlación	Significación estadística	Valor p
Proteínas totales	0,269626	n. s	0,9324
Albúmina	0,249736	n. s	0,4627
Colesterol total	- 0,172726	n. s	0,3245
Transferrina	0,136528	n. s	0,4322

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

9. HIPERHOMOCISTEINEMIA Y MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR.

9.1 Homocisteína y patología cardiovascular.

Se analizó la relación existente entre los niveles plasmáticos de homocisteína en los pacientes, y la presencia de factores de riesgo cardiovascular, calcificaciones vasculares, diabetes y enfermedad cardiovascular. (Tabla XLII).

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los valores plasmáticos de homocisteína entre los pacientes con factores de riesgo cardiovascular de forma global ($p > 0,05$) y excluyendo a los 16 pacientes diabéticos ($p > 0,05$).

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los valores plasmáticos de homocisteína entre los pacientes con calcificaciones vasculares ($p > 0,05$).

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los valores plasmáticos de homocisteína entre los pacientes con diagnóstico de enfermedad cardiovascular ($p > 0,05$).

Tabla XLII. Valor de p encontrado en el análisis del grado de hiperhomocisteinemia de los pacientes y la existencia de factores de riesgo o morbilidad cardiovascular.

n	Si	No	Valor p
Factores de riesgo cardiovascular	46	27	$p = 0,868659$
Factores de riesgo cardiovascular sin diabetes.	40	43	$p = 0,954463$
Calcificaciones vasculares	53	20	$p = 0,943503$
Enfermedad cardiovascular	22	51	$p = 0,0935306$

9.2 Homocisteína y diabetes.

Dada la gran morbimortalidad cardiovascular del paciente diabético en programa de hemodiálisis, se analizó de forma independiente esta enfermedad. Tanto de forma global, como desglosada en el primer año, y tras el primer año de tratamiento: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores plasmáticos de homocisteína en el grupo de pacientes diabéticos. ($p > 0,05$). (Tabla XLIII)

Tabla XLIII. Resultados del test y el valor de p en la comparación de homocisteína plasmática durante el tiempo de tratamiento y estudio, en función a la existencia o no de diabetes mellitus.

	Global	0-12 meses	> 12 meses
Test	0,971003	2,81247	0,609576
Valor p	0,324428	0,0935306	0,434946

9.3 Homocisteína y mortalidad por causa cardiovascular.

La hiperhomocisteinemia es considerada un factor de riesgo independiente de muerte de etiología cardiovascular, tanto en la población general, como en los pacientes en hemodiálisis. Hemos querido valorar si este efecto estaba igualmente presente en nuestra población tratada con elevadas dosis de ácido fólico parenteral.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas en los niveles plasmáticos de homocisteína de los pacientes fallecidos por patología cardiovascular. (Tabla XLIV), tanto en la evaluación inicial ($p < 0,05$), como tras tratamiento durante al menos un año, con ácido fólico parenteral ($p < 0,05$).

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

Tabla XLIV. Los pacientes fallecidos por patología cardiovascular presentaron mayores niveles plasmáticos de homocisteína que el resto de población evaluada, existiendo diferencias estadísticamente significativas, con un intervalo de confianza del 95%.

	Basal	> 12 meses
Test	5,50183	5,64224
Valor p	0,018994	0,0175303

V.DISCUSIÓN.

1. INDICE DE MASA CORPORAL.

El IMC ha sido propuesto como un índice de valoración del estado nutricional proteico-calórico (Chazot, 2001) comparable a la circunferencia del brazo, sin embargo, su evolución en el tiempo en pacientes en hemodiálisis, no es bien conocido, ya que la mayoría de los estudios existentes no evalúan su evolución en el tiempo, sino que relacionan este valor antropométrico con datos bioquímicos y de morbimortalidad, de forma puntual.

Estudios sobre población normal establecen que el sobrepeso (estimado por el índice de masa corporal) es un factor independiente de riesgo cardiovascular y muerte, sin embargo, en el paciente con insuficiencia renal en programa de hemodiálisis, múltiples publicaciones (Degoulet, 1982) (Fleischmann y Teal, 1999) (Kopple 1999) (Nishizawa, 2001) (Kalantar, 2005), hacen referencia a un efecto contrario, relacionando la morbi-mortalidad con la desnutrición presente en nuestros enfermos.

Un índice de masa corporal superior a 29,5 kg /m² (sobrepeso), paradójicamente, parece relacionarse a una mejor supervivencia en nuestros pacientes, (reducción del 30% el riesgo relativo de muerte) existiendo en estos casos, no solo marcadores bioquímicos de nutrición como albúmina, transferrina y creatinina más elevados, sino también, ausencia de elevación de marcadores de inflamación como ferritina y PCR (Fleischmann y Teal, 1999). Estos motivos hacen necesario el conocimiento de este parámetro antropométrico y su evolución con el tiempo de tratamiento.

En nuestra población estudiada, el IMC medio fue de 25,29 kg/m² (con amplias variaciones individuales, ya que encontramos IMC mínimos de 16,2 kg/m², y máximos de 37,9 kg/m²), reflejando de forma global, tendencia al sobrepeso (correspondería a sobrepeso grado I según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud) en los pacientes valorados. Fleischmann, Bower y Salahudeen (2001), en un estudio realizado en 453 pacientes estables en programa de hemodiálisis

encontraron un IMC medio de 26,7 +/- 0,3 kg/m²., similar al hallado por nosotros.

Las mujeres presentaron un IMC significativamente inferior a los varones ($p < 0,05$), esta diferencia entre sexos en pacientes en tratamiento renal sustitutivo, evaluada por distintos autores ha arrojado resultados dispares: Kalatar (2001) no encontró diferencias significativas entre hombres y mujeres con respecto a los valores del IMC y al contrario de lo descrito por nosotros, es decir, la existencia de mayor IMC en mujeres ha sido comunicado en los trabajos de Fleischman (IMC en mujeres 27,41 kg/m² versus 25,57 kg/m² en varones $p < 0,01$) y Rocco (26,3 versus 24,1 kg/m²).

El 83,97% de las estimaciones correspondieron a valores de IMC normales, con una media de 24,56 kg/m² (mínimo 18,6 kg/m², máximo 29,6 kg/m²), valores marcadamente superiores a los descritos por ejemplo por Kalantar o Fleischman en cuyos estudios, los pacientes presentaban un índice de masa corporal normal solo en el 60 y 40% respectivamente, de las medidas realizadas.

Encontramos un 12,16% de valores que podrían considerarse como sobrepeso según criterios de la OMS (mínimo 29,9; máximo 37,9; media 32,19 kg/m²), también diferente a lo expuesto en los trabajos de Fleischman, donde el porcentaje de sobrepeso asciende al 38%, quizás reflejo de lo que acontece en la sociedad americana sobre la que se realizó su estudio.

Tan sólo el 3,2% de todas las determinaciones realizadas (n= 24) mostraban bajo peso, con un IMC inferior a 18,5 kg/m². Fleischmann y Teal, hablan de 13% y Bergström (1998) también describe mayor prevalencia de bajo peso por IMC: 10-30% de los pacientes. La alta prevalencia (15-50%) de anomalías que sugieren malnutrición proteico-calórica (Coles et al, 1972) no está presente en nuestros pacientes.

En nuestra opinión, la adecuada nutrición es más frecuente en los países occidentalizados, este efecto se transmite al paciente urémico estable, constituyendo la situación nutricional más prevalente en enfermos con insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis. De forma contraria, para Lazarous (1993), la anomalía nutricional más manifiesta, es el bajo peso en los pacientes en hemodiálisis, y también como hemos

comentado, Bergström y Fleischman recogen una más elevada prevalencia de desnutrición en sus series, aunque para estos autores, la desnutrición estimada por parámetros antropométricos tampoco constituye la situación nutricional más prevalente en los enfermos evaluados.

En relación a la modificación de este parámetro antropométrico con el tiempo de tratamiento, los estudios encontrados, sólo analizan de forma puntual el dato antropométrico con el tiempo en hemodiálisis, edad del paciente, etc...no existiendo información de su evolución con el tiempo en diálisis.

Nuestra experiencia muestra como el índice de masa corporal (IMC) es un parámetro antropométrico que tiende a disminuir con el tiempo de tratamiento en hemodiálisis, aunque muy lentamente, y siendo un reflejo tardío de las variaciones nutricionales relacionadas con la uremia. Durante el tiempo de duración del estudio, al inicio del seguimiento de los pacientes, encontramos un IMC medio de 25,41 kg/ m², con valores comprendidos entre 17,2 a 37,9 kg/ m². Durante el primer año de seguimiento el IMC medio de los pacientes se mantuvo en 25,44 kg/ m² (entre 16,7 y 37,6 kg/ m²), pero a partir del año de seguimiento, y hasta finalizar el periodo de estudio el IMC disminuyó a 25,13 kg/ m² (mínimo de 16,7 y máximo de 37,6 kg/ m²), aunque no existieron diferencias estadísticamente significativas ni durante el primer año de seguimiento ($p > 0,05$), tras 1 año ($p > 0,05$) o valorado globalmente ($p > 0,05$).

Los resultados de Kloppenburg et al (2002) en un estudio realizado en 38 pacientes adecuadamente dializados y estables, a 40 semanas de seguimiento muestra también como el IMC permanece estable, a esta misma estabilidad hacen referencia Schooenfeld et al (1983), y Thunberg et al (1981), quienes estudian de forma puntual la existencia o no de diferencias en el peso de pacientes en hemodiálisis de diferente edad y con distinta permanencia en programa de diálisis: no encontraron relación significativa con la edad de los pacientes o el tiempo en hemodiálisis, el IMC mostraba una leve correlación negativa con el tiempo en diálisis, pero al igual que nosotros tampoco estadísticamente significativa.

Chazot (2001) comparando el estado de nutrición (IMC) de pacientes tras largo tiempo de tratamiento con diálisis (10 pacientes con más de 20 años en hemodiálisis), con un grupo de 10 pacientes con menos tiempo (media de 4,2 años); encuentran que el peso, IMC y demás

medidas antropométricas son mas bajas en el primer grupo, disminuyen gradualmente a partir de los 11 años en tratamiento, existiendo diferencias estadísticamente significativa sólo en aquellos pacientes con más de 16 años con la técnica. Es por tanto un parámetro nutricional que cambia muy lentamente con el tiempo de tratamiento. Chertow et al., (2000) también muestra como el tiempo en diálisis se relaciona negativamente con la situación nutricional de los pacientes, en una magnífico estudio que incluye 3009 pacientes, observa como el peso de los pacientes tiende a ser menor cuando llevan más de 10 años aunque, y a pesar de la amplísima muestra de pacientes evaluada, sin relación estadísticamente significativa.

En suma, y en concordancia a lo descrito por estos autores, el IMC tiende a disminuir con el tiempo de tratamiento, a partir de un año con el mismo, aunque no encontramos diferencias estadísticamente significativa durante el tiempo de seguimiento.

2. EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS: ALBÚMINA PLASMÁTICA, PROTEÍNAS TOTALES, COLESTEROL, TRANSFERRINA, FERRITINA Y PROTEÍNA C REACTIVA.

2.1 Albúmina plasmática:

Las causas de la desnutrición de los pacientes son múltiples y están presentes antes de comenzar el tratamiento con diálisis. Los enfermos tienen anorexia y tendencia a aumentar el catabolismo proteico, con balance nitrogenado negativo.

En la etapa prediálisis, la importancia de estas alteraciones se correlaciona con la disminución del filtrado glomerular y estudios como los realizados por Kopple (1989) han documentado que la ingesta proteica disminuye espontáneamente, a medida que la insuficiencia renal progresa. El tratamiento dialítico no logra en un alto porcentaje de casos corregir estas alteraciones, y además de persistir, puede agravarse progresivamente, por ello se debe de prestar especial atención a los cambios nutricionales de los pacientes durante el tiempo de tratamiento para mejorar su pronóstico vital.

Los estudios publicados han mostrado como la albúmina plasmática es un importante factor de riesgo para la morbilidad y mortalidad de los pacientes en diálisis (Acchiardo, 1983) (Lowrie, 1990) (Owen, 1993).

Lowrie y Lew, en un estudio multicéntrico realizado con 12.023 pacientes, analizaron con un modelo de regresión logística, la relación entre la mortalidad y varios datos de laboratorio. Incluyeron en el modelo, como covariables, predictores demográficos y clínicos significativos. El análisis mostró que el predictor de laboratorio más importante era la albúmina sérica, con un riesgo relativo de 0,17: el riesgo de mortalidad aumentó 5,8 veces por cada gramo de disminución de la albúmina sérica. La tasa de riesgo de mortalidad de los pacientes con albúmina plasmática entre 4,01 y 4,5 gramos/decilitro (g/dl) fue de 9,7%; aumentó a un 21,5% con niveles de 3,51 a 4 g/dl; a 47,2% con niveles de 3,01 a 3,5 g/dl y a

68,1% con niveles entre 2,51 y 3 g/dl. El riesgo relativo de este último grupo fue de 7,01 veces mayor que el grupo de referencia. Resultados concordantes fueron comunicados por Helds en 1994 y Churchill en 1996.

En tres análisis anuales sucesivos realizados por los autores Lowrie y Lew, la concentración de albúmina sérica fue el predictor que se asoció más estrechamente con la probabilidad de muerte en los pacientes en hemodiálisis, y alrededor de 2/3 de los pacientes que tenían albúmina baja fallecieron (Lowrie, y Lew 1990), poniendo de manifiesto la importancia de conocer y monitorizar sus valores, aunque no incluía parámetros de laboratorio como transferrina, ferritina, Proteína C reactiva o prealbúmina, cuya importancia para valorar la situación nutricional de los pacientes ha sido puesta de manifiesto con posterioridad.

Los niveles de albúmina sérica inferiores a 3,5 g/dl son importantes predictores de la tasa de mortalidad y hospitalización en nuestros pacientes, fundamentalmente por problemas cardiovasculares, cosa que sin embargo, no ocurre en la población general (Folson et al, 1995) sugiriendo el hecho, que bajos niveles de albúmina “per se” no contribuyen necesariamente a la mortalidad cardiovascular, sino que tal y como sugiere Koch et al (1997) podría reflejar más bien la presencia de una enfermedad sistémica en los pacientes en diálisis.

Tras establecer la importancia de los niveles plasmáticos de albúmina en relación a la situación nutricional y morbimortalidad de los pacientes en hemodiálisis, estudios posteriores han venido a evaluar el impacto de la membrana de diálisis sobre los niveles plasmáticos de albúmina y que arrojan resultados contradictorios: Locatelli et al (1996) no encuentra diferencias en el peso y albúmina plasmática de los pacientes tratados con membranas celulósicas o biocompatibles durante un periodo de seguimiento de dos años, mientras que Parker, en una publicación de ese mismo año, sí encuentra mejoría en el peso y albúmina solo en pacientes tratados con membranas mas biocompatibles (polisulfona). En nuestros pacientes, las características de la membrana eran similares salvo por el coeficiente de ultrafiltración, por tanto, la relación de albúmina con la biocompatibilidad de la membrana no influyó en los resultados de nuestro estudio.

A pesar de la gran trascendencia clínica demostrada de la hipoalbuminemia, encontramos como los estudios publicados establecen una muy elevada prevalencia en nuestros enfermos. Bergström, en un estudio realizado con 13535 pacientes (1998) encuentra valores de albúmina inferiores a 4 g/dl en 70% de los enfermos e inferior a 3,5 g/dl en el 13%, no existiendo diferencias significativas entre sexos. Kalantar y Kleiner en 1998 clasifica un total de 210 pacientes en categorías de normonutrición, malnutrición leve y grave tras la aplicación del score americano (SGA) y describe bajos niveles de albúmina (inferior a 3,5 g/l) en el 67% de los pacientes, sin diferencias entre sexos, con diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos, tan sólo en los niveles plasmáticos de albúmina de los pacientes gravemente desnutridos (por SGA) con unos valores medios de 3,8 +/- 0,4 g/dl en el grupo normal y desnutrición leve versus 3,4 +/- 0,3 g/dl ($p < 0,001$) en pacientes gravemente malnutridos. Considera por ello la albúmina como un marcador nutricional significativo solo en situaciones de severa desnutrición. Rocco y el grupo de estudio Hemo (2002) evaluando un total de 1000 pacientes encuentran que el 70% presentaron niveles de albúmina inferior a 4 g/dl y el 28% inferior a 3,5 g/dl; los varones, no diabéticos, menores de 65 años tenían mayores niveles de albúmina (3,75 +/- 0,4 vs 3,59 +/- 0,4; 3,73 +/- 0,4 v 3,58 +/- 0,4; 3,71 +/- 0,4 vs 3,56 +/- 0,3) que las mujeres, diabéticas y ancianos. La albúmina era mayor en pacientes que habían estado recibiendo hemodiálisis durante más de 2 años (3,61 +/- 0,4 vs 3,70 +/- 0,4). No encontraron diferencias con las diferentes membranas utilizadas ni relación entre albúmina e ingesta proteica o energética, diabetes, medidas antropométricas (BMI, pliegues) o duración de la diálisis.

En nuestro estudio, los niveles medios de albúmina fueron de 3,77 g/dl (min 2,1 max 5,1 g/dl), con un elevado 17,78% de valores inferiores a 3,5 g/dl, encontrándonos en unos niveles intermedios a los comentados por Bergstrom y Rocco, con diferencias en función al sexo ($p < 0,01$) también recogidas en el estudio Hemo. Los niveles medios de albúmina plasmática recogidos inicialmente, se encontraron elevados con respecto a lo recogido por estos autores (4,03 g/dl). Al año 3,7 g/dl y tras el año 3,67 g/dl se sitúa en los niveles descritos.

Los trabajos publicados en relación al tiempo en tratamiento, sobre los niveles plasmáticos de albúmina, son estudios transversales, y en ninguno se ha relacionado el tiempo de hemodiálisis con mayor hipoalbuminemia: por ejemplo Chazot et al (2001) en un estudio en 320

pacientes no encuentra diferencias en los niveles de albúmina en pacientes tras 20 años en hemodiálisis. Avram (1996) estudia 65 pacientes con menos de 5 años en tratamiento, 40 con más de 10 años y 18 con más de 15, encontrando la albúmina plasmática más baja en paciente en diálisis inferior a 5 años. Chertow et al (2000) estudian 3009 pacientes en diálisis, encuentran una relación curvilínea estadísticamente significativa entre los valores plasmáticos de albúmina y el tiempo en diálisis: tienen menos de 3,5 el 12,8% de los pacientes con menos de 1 año, 5% de 1 a 2, 2,9% de 2 a 3, 3,7% de 3 a 5 años, 4% de 5 a 10 años y 4,1% más de 10 años. El tiempo en diálisis no se asoció significativamente con valores plasmáticos de albúmina, aunque sí a la supervivencia, y de hecho, Chazot y Laurent (2001) postulan, que son los bajos niveles de albúmina los que condicionan la muerte más precoz y por tanto la menor supervivencia en diálisis y sólo son los pacientes con mejor estado nutricional los que sobreviven largo tiempo con la técnica de hemodiálisis.

Nosotros sin embargo, al analizar de manera continuada los niveles plasmáticos de albúmina durante el tiempo de estudio, sí encontramos un descenso en sus valores con el tiempo de seguimiento, existiendo una relación muy significativa ($p < 0,01$) entre los valores encontrados al inicio y finalización del mismo, aunque no encontramos diferencias estadísticamente significativas por años ($p > 0,05$ al 1º año y $p > 0,05$ tras 1 año), quizás en relación a que la disminución de sus valores en pacientes clínicamente estables y atribuido exclusivamente al efecto del tratamiento, se establece de una manera muy lenta.

Al analizar la existencia de correlación entre los niveles plasmáticos de albúmina y los valores de homocisteína de nuestros pacientes, no encontramos relación estadísticamente significativa ($p > 0,05$). A pesar de ser su principal transportador plasmático y a diferencia de los datos descritos por algunos autores como trataremos más adelante.

2.2 Proteínas totales.

Estudios como los realizados por Degoulet y colaboradores, en 1982 valoran la importancia de otros marcadores del estado nutricional en la supervivencia de los pacientes en hemodiálisis, describiendo como los pacientes con valores bajos de urea plasmática, proteínas totales o de índice de masa corporal, tuvieron una mayor mortalidad general y cardiovascular, Bologna (1998), Bergstrom (1998), Iseki (1999) o Combe (2001), comprobaron como proteínas totales, albúmina, creatinina y el índice de masa corporal eran predictores significativos de la muerte. Fink (2000) estudia 5388 pacientes al comenzar tratamiento con hemodiálisis y seguidos durante al menos 2 años; encontraron que los niveles de proteínas estaban directamente y los de creatinina inversamente correlacionados con el riesgo de mortalidad.

Avram (1996), describe niveles de proteínas totales más elevados en los pacientes en diálisis (hemodiálisis y diálisis peritoneal) que habían sobrevivido más tiempo, justificándose por la teoría de Chazot (2001) expuesta con anterioridad (los pacientes mejor nutridos presentan mayor supervivencia con el tratamiento).

Lowrie y Lew en sus trabajos, también establecen que los niveles de proteínas totales se relacionaban significativamente con el riesgo de muerte, con aumento del riesgo a medida que descendían las cifras de proteínas totales, y comprobaron que existe correlación significativa entre los niveles de proteínas totales séricas y de albúmina sérica, $r=0,411$, $p<0,01$ aceptándose que ambos valoran el estado nutricional reflejando la masa proteica visceral, sin embargo, su importancia como marcador nutricional precoz se considera ligado a los valores de albúmina y menos sensible que ésta; de hecho, en nuestros pacientes las determinaciones de proteínas totales, encontramos unos niveles medios de 6,6 gramos/decilitro (6,8 g/dl al inicio del estudio), el 90,76 % de las determinaciones fueron normales y 9,24% bajas, frente a un 82,22 y 17,78 % encontrados con la albúmina, y al igual que con ésta, sus niveles en mujeres resultaron menores ($p<0,01$). Sus valores disminuyen durante el tiempo de estudio ($p<0,01$), aunque la menor prevalencia de hipoproteinemia y su menor descenso durante el tiempo de seguimiento, indican que es un marcador necesario para valorar la masa proteica visceral, pero menos precoz y

sensible que la albúmina, aunque al igual que esta, se encuentra sujeta a un descenso significativo por el tiempo de tratamiento con la técnica de hemodiálisis.

De forma contraria a nuestros hallazgos, Tattersall, Greenwood y Farrington (1995) no describen cambios en los valores plasmáticos de proteínas totales en pacientes antes de comenzar diálisis, comparado con sus valores 6 meses después de iniciar el tratamiento, en nuestro estudio, los descensos de los valores plasmáticos de proteínas totales no resultaron estadísticamente significativos en el periodo de un año ($p > 0,05$), aunque sí, como hemos comentados, entre el principio y final del estudio, el resultado de estos autores nos hace pensar que quizás está en relación a su escaso tiempo de seguimiento.

Tampoco, en el estudio realizado, existe relación estadísticamente significativa entre los valores de proteínas totales y homocisteína en nuestros pacientes ($p > 0,05$).

2.3 Colesterol total.

En la población general, la hipercolesterolemia es un conocido factor independiente de riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Sin embargo, en 1982 Degoulet y colaboradores informaron como en pacientes en hemodiálisis, eran los bajos niveles de colesterol total en plasma los que se asociaron con un alto riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular en un estudio que analizaba 1453 pacientes franceses en hemodiálisis.

La alteración fundamental de los principales lípidos plasmáticos en la insuficiencia renal es la presencia de hipertrigliceridemia. El nivel de colesterol, en general se encuentra dentro de límites normales, si bien algunos autores describen un incremento de las cifras de colesterol hasta en un 15% de los pacientes en diálisis (Attman et al, 1991), pero tal como muestran los trabajos de Lowrie, el colesterol es un buen marcador del estado nutricional y por tanto, cifras aparentemente normales o bajas, lo que pueden representar es un estado de desnutrición, más que una normalidad del metabolismo lipídico. El descenso del colesterol plasmático, que probablemente está vinculado a un déficit nutricional energético, se asocia a mayor mortalidad en los pacientes en hemodiálisis (Degoulet, 1982), (Lowrie, 1990) siendo considerado como marcador de nutrición deficiente cuando sus valores son inferiores a 150 mg/dl (Grupo estudio Hemo, 2002).

Durante nuestro estudio encontramos un número de determinaciones (39%) con valores bajos de colesterol total (inferiores a 150 mg/dl), que vienen a poner de manifiesto un déficit nutricional energético en un alto porcentaje de pacientes. El nivel medio de las determinaciones “normales” (los 60,95%, superiores a esos valores) fue de 184 mg/dl. Al no ser objeto de nuestro estudio, no pasamos a considerar la frecuencia de hipercolesterinemia en nuestros pacientes.

Lowrie y Lew, autores que han estudiado profusamente aspectos nutricionales en pacientes renales, analizaron en 1990 a un grupo compuesto por más de doce mil pacientes en diálisis, encontrando que los niveles de colesterol estaban inversamente correlacionados con el riesgo de muerte, (niveles de colesterol total superiores a 350 mg/dl se asociaron a

un riesgo de muerte de 1,25; 301-350 mg/dl a 1,15; 251-300 mg/dl a 1,1; 201-250 mg/dl a 1,0; 151-200 mg/dl a 1,5; 101-150 mg/dl a 3,5 y niveles plasmáticos de colesterol inferiores a 100 mg/dl disparaban el riesgo a 4, aunque no entraron a valorar aquellos aspectos responsables del descenso de los mismos, ni el estado de nutrición de los pacientes evaluados.

Fleishmann, Bowe y Saluden en el año 2001 evalúan prospectivamente 453 pacientes en hemodiálisis mostrando que niveles más elevados de colesterol total, LDL colesterol y HDL colesterol se asociaban a mejor supervivencia, aunque era una tendencia que no resultó estadísticamente significativa y ponen de manifiesto la trascendencia de la malnutrición en la enfermedad cardiovascular del paciente renal y el importante valor diagnóstico del colesterol en la evaluación nutricional del paciente.

Hallazgos similares son descritos por Volpato (2004) en otro grupo de pacientes con alta tasa de desnutrición como son los ancianos, haciendo alusión además, a su asociación con peor supervivencia: niveles de colesterol inferiores a 150 mg/dl resultaron un factor de mal pronóstico para la supervivencia del paciente a corto plazo.

La evolución del colesterol total con el tiempo de tratamiento en hemodiálisis ha sido valorada en dos estudios. Iseki en 1993 y Kalantar en 1998, tras el seguimiento de la situación nutricional de 59 pacientes durante 1 año, encuentran unos niveles medios de colesterol de 170 +/- 62 mg/dl, levemente superiores a los encontrados en nuestro estudio (los niveles medios en nuestros pacientes fueron de 162,98 mg/dl) que descienden 10 mg/dl sobre los valores encontrados al inicio del estudio, aunque sin significación estadística al compararlos con los valores iniciales del estudio. Su hallazgo coincide con nuestros valores, (durante el primer año, en nuestros pacientes el colesterol plasmático descendió 8 mg/dl y con posterioridad hasta 12 mg/dl, pero en nuestro trabajo, al contrario, sí encontramos un descenso en las cifras de colesterol total que resultó estadísticamente significativo ($p=0,002$). Al igual que con otros parámetros nutricionales analizados, la tendencia al descenso se constata lentamente desde el inicio del estudio presentando significación estadística en su evaluación tras 2 años de seguimiento. Este mismo autor, tres años después, describe en pacientes desnutridos (evaluados mediante SGA) y en los que el tiempo de tratamiento era mayor (5,7 +/- 3,9 años versus 3,9 +/- 4 años) unas cifras de colesterol de 185 +/- 38 mg/dl, sin diferencias

significativas ($p=0,74$) con respecto a pacientes con nutrición normal. El autor no entra a considerar el impacto del tiempo en la situación nutricional, como es nuestro caso, sino en el valor del colesterol para discriminar el estado nutricional, que en su estudio resultó poco significativo: el descenso de los valores plasmáticos de colesterol, era un importante marcador de desnutrición en el paciente en hemodiálisis una vez que la mala situación nutricional se encuentra establecida, resultando de escaso valor predictor en situaciones incipientes de malnutrición proteico-calórica.

Chertow y cols. (2000) evalúan 3009 pacientes, dividiéndolos en grupos en función al tiempo en diálisis: encuentran que el colesterol plasmático medio es de 184 mg/dl en pacientes con menos de 1 año, 181 mg/dl de 1 a 2 años, 177 mg/dl de 2 a 3 años, 174 mg/dl de 3 a 5 años ,y 168 mg/dl de 5 años en adelante, existiendo diferencias significativas en sus valores al igual que ocurrió con los valores albúmina, prealbúmina e índice de masa corporal. Para este autor igual que para nuestro trabajo, el colesterol plasmático con el tiempo en hemodiálisis muestra una clara y significativa tendencia al descenso. Podría considerarse como un marcador de malnutrición energética, y su disminución se asocia a aumento de muerte cardiovascular (“factor de riesgo paradójico”) por ser reflejo de desnutrición e inflamación sistémica en el paciente renal. En nuestro caso, al entrar a valorar cifras de colesterol total inferiores a 150 mg/dl como indicador de desnutrición aconsejado en guías Europeas, Americanas y el reciente estudio Hemo (Rocco, et tal 2002), las cifras de pacientes con colesterol bajo han resultado llamativamente altas (39,041%) en comparación a las determinaciones con albúmina inferiores a 3,5 gr/dl (17,78%), siendo, en nuestra opinión, un indicador nutricional sensible para discriminar la situación nutricional del paciente.

No encontramos diferencias entre sexos ni tampoco correlación entre los niveles plasmáticos de colesterol total y homocisteína.

2.4 Transferrina

La transferrina es una globulina de peso molecular 90 kilodaltons, que liga y transporta el hierro en el plasma, se sintetiza en hígado, y sus niveles plasmáticos son similares en hombres y mujeres, descendiendo sólo levemente con la edad (Ooi BS et al, 1972).

Sus niveles plasmáticos se encuentran bajos en situaciones de desnutrición, aunque ha sido cuestionado como indicador fiable de la nutrición proteica por algunos autores (Hakim, 1993) ya que pueden encontrarse valores elevados en pacientes desnutridos al presentar deficiencias de hierro. Sin embargo, también en 1995, ya Berström y su grupo de estudio, consideraron a la transferrina un marcador más sensible que el índice de masa corporal, o la albúmina para predecir la situación nutricional de los pacientes en hemodiálisis, aún teniendo en cuenta estos aspectos.

Su vida media más corta que la albúmina la hace más sensible a la deficiencia proteica y cambia más rápidamente con una dieta inadecuada (Mcfarlane et al, 1969; Ooi et al 1972), sin embargo sus modificaciones en función a las reservas de hierro, la hacían cuestionable como ya hemos dicho como marcador nutricional en los pacientes renales.

En la actualidad, el adecuado reemplazamiento de hierro mediante administración parenteral está obviando este problema, y por ello, autores como Kalantar (1998), Neyra (2000) o Locatelli (2002) la proponen como marcador más precoz que la albúmina para valorar situaciones de desnutrición, e incluso de inflamación (Kaisen et al, 2000).

Los trabajos de Lavilla (2000) sobre aspectos nutricionales de los pacientes con insuficiencia renal crónica termina en programa de hemodiálisis periódica y Kalantar en 1998 y 2001, centrados en el estudio de los distintos parámetros bioquímicos que puedan ser utilizados como marcadores más fiables y precoces en la valoración de la situación nutricional de nuestros pacientes, demostraron que era el marcador que más fuertemente se correlacionaba con el estado de desnutrición y morbilidad (Ikizler et al. 1999; Combe et al. 2001) de los enfermos y

superior a otros parámetros bioquímicos clásicamente utilizados, como la albúmina.

Kalantar (1998), en un estudio realizado en 59 pacientes (37 varones, 22 mujeres), dializados durante un tiempo medio de 3,6 +/- 3,9 años en el momento de realización del trabajo, examinan la transferrina como marcador nutricional en comparación con los indicadores bioquímicos clásicos (proteínas totales, albúmina plasmática, colesterol total y ferritina) y situación nutricional evaluada con el score subjetivo global (SGA). Los resultados del SGA estimaban que un 46% de los pacientes estaban bien nutridos, 34% moderadamente desnutridos y 20% severamente desnutridos, los niveles plasmáticos de transferrina estaban significativamente relacionados ($p < 0,001$) con el estado de nutrición (276 +/- 47 mg/dl en el primer grupo, 217 +/- 54 en el segundo y 176 +/- 41 mg/dl en malnutridos) La albúmina no presentó significación estadística con el estado de nutrición estimado por el SGA (3,9 +/- 0,3, 3,8 +/- 0,4 y 3,4 +/- 0,3 gr/dl $p > 0,5$) aunque como se muestra, sus valores eran más bajos en el grupo de pacientes desnutridos, estos hallazgos sugieren que la albúmina solo es predictor de malnutrición severa, e igual ocurre con proteínas totales y colesterol, mientras que transferrina y ferritina (valor, que como comentaré más adelante, también fue analizado) se muestran como marcadores más sensibles y precoces. El número de años en diálisis era un factor determinante para el estado de nutrición: la media de tiempo en diálisis en los distintos grupos de 2,4 +/- 2,4 años, 3,9 +/- 4 años y 5,7 +/- 3,9 años.

En nuestro estudio encontramos unos niveles medios de 168,81 mg/dl, llamativamente inferiores a los reflejados por Kalantar, cuando una población normonutrida se encuentran con valores superiores a los 200 mg/dl, el 85,03% de nuestras determinaciones fueron inferiores a estas cifras, y sólo 14,9% arrojaron niveles normales. Los niveles plasmáticos de transferrina no guardaron relación estadísticamente significativa con la edad de los pacientes, sí con el sexo (las mujeres de nuestro estudio, presentaron cifras significativamente más bajas que los varones con $p < 0,01$ de manera contraria a lo descrito por este Kalantar y Ooi) aunque sí, y de forma inversa con los niveles plasmáticos de ferritina.

Encontramos un marcado descenso en los niveles plasmáticos de transferrina durante el tiempo de seguimiento (191 mg/dl a 159,69 mg/dl) con $p < 0,01$ más acusados que el resto de parámetros nutricionales

bioquímicos evaluados, y constituyendo por tanto el parámetro bioquímico más sensible al tiempo de tratamiento. Su elevada prevalencia refleja en nuestra opinión, su poder de discriminación de situaciones incipientes de desnutrición en nuestros pacientes. Este hecho es también descrito por Kalantar y Chazot y sus grupos de estudio (2001) aunque estos autores establecen la relación más con el estado de nutrición, que con el tiempo de tratamiento.

Tres años después, Kalantar evalúa su importancia como marcador de riesgo de ingreso hospitalario y mortalidad de los pacientes en diálisis, propugna su inclusión en la evaluación del grado de malnutrición-inflamación de los pacientes (junto con ferritina, IMC y SGA) demostrando en 2004 en un estudio longitudinal a un año realizado con 385 pacientes, una capacidad de predicción del riesgo de morbimortalidad, semejante a Proteína C reactiva e interleuquina 6 y superior a la albúmina. Los valores de transferrina plasmática encontrados eran más parecidos a los encontrados por nosotros (media de 159,1 +/-36,5 mg/dl), y aunque más elevados en varones (165 versus 151 mg/dl) no existía una relación estadísticamente significativa en relación al sexo, edad, tiempo en hemodiálisis o dosis de diálisis, pero demuestra su importancia como índice nutricional en el paciente renal.

2.5 Ferritina plasmática

La mayor parte del hierro del organismo se halla en distintos depósitos: médula ósea, bazo, tejido muscular, hígado y otros. Dos son los compuestos que albergan el hierro de depósito en las células del sistema mononuclear fagocítico: la ferritina y su producto de condensación semicristalino, la hemosiderina.

La ferritina se encuentra formada por hierro y apoferritina. Es una molécula compleja formada por una parte central – constituida por hierro-rodeada por 24 subunidades peptídicas de forma esférica cuyo peso molecular es de 18500. Ha sido clásicamente utilizada para valorar (de forma bastante aproximada) las reservas férricas del organismo, sus valores normales se sitúan en condiciones normales entre 12 y 250 microgramos/litro, aunque en pacientes renales, se establece un límite inferior de 100 microgramos/litro, ya que en ellos, el hierro debe hallarse en balance equilibrado (se consideran óptimos valores de ferritina sérica de 200-500 microgramos/litro) para obtener y mantener una concentración de hemoglobina adecuada. Sus modificaciones están relacionadas con las fluctuaciones del recambio proteico o formas subclínicas de inflamación, siendo considerada en la actualidad como importante indicador del estado, inflamatorio (reactante positivo de fase aguda), además del reflejo de los depósitos de hierro disponible en condiciones de normalidad por parte de los pacientes.

Madore et al. (1996), examinaron más de 21000 pacientes urémicos y encontraron que la ferritina sérica se correlacionaba inversamente con el hierro y hemoglobina, pero comportándose además como un reactante de fase aguda. Sus concentraciones pueden aumentar por razones independientes al metabolismo del hierro (Kalantar et al, 1995) y se correlaciona de forma inversa con el estado de nutrición estimado mediante el SGA (Kalantar 1998), los niveles plasmáticos de ferritina fueron en los estudios realizados por este autor de 104 +/-93 ng/ml (normonutridos), 161+/-154 en moderadamente nutridos y 363+/- 305 en pacientes desnutridos. En pacientes malnutridos, el aumento de ferritina y el descenso de transferrina, puede dar índice de saturación de transferrina (IST) erróneamente elevados, (con depleción real de hierro), generándose anemia o resistencia a eritropoyetina que con frecuencia se describen en

nuestros pacientes cuando presentan situaciones de inflamación y/o desnutrición.

En nuestro estudio, los niveles medios fueron normales dentro del amplio rango considerado en pacientes renales, aunque superiores a los descritos por Kalantar (447,86 ng/dl en nuestro caso versus 104-363 ng/dl para el autor). La diferencia de los valores encontrados, puede residir en que los pacientes evaluados por Kalantar, recibían hierro oral y no en inyección parenteral como ha sido en nuestro caso. En un 32,62%, las determinaciones fueron superiores a 500 ng/dl, su llamativo y significativo aumento durante el tiempo de seguimiento (Inicio: 355,35 ng/ml, al año 466,44 y tras 12 meses 496,46 ng/dl) resulta inversamente correlacionado con los marcadores nutricionales estudiados, y al igual que ellos aumenta con relación estadísticamente significativa ($p < 0,01$). Hay que tener en cuenta además, que dichos valores aumentaron sin un incremento significativo del hierro parenteral administrado ($p > 0,05$), y con un incremento significativo ($p < 0,01$) de las necesidades de eritropoyetina: el aumento de ferritina no era justificado ni paralelo a la eritropoyesis en nuestros pacientes.

Los varones presentaron valores más altos de ferritina ($p < 0,01$)

Los altos niveles de ferritina han sido atribuidos por Lowrie a la situación de malnutrición-inflamación: para el autor, la malnutrición de los pacientes renales, con el descenso de proteínas, albúmina, transferrina y el aumento de ferritina es el efecto, de la situación inflamatoria a la que se ve sometido; existe una respuesta de mediadores inflamatorios cuyos efectos son la liberación de citoquinas que interfieren en la producción hepática de prealbúmina, albúmina y transferrina y estimulan la producción de apoferritina, scavengers proteicos y otros reactantes de fase aguda.

2.6 Proteína C reactiva.

Ha sido establecido recientemente que una elevación moderada de Proteína C reactiva se asocia a incremento de enfermedad cardiovascular en sujetos de la población normal. En poblaciones de pacientes ancianos, elevados niveles de PCR se relacionan con morbilidad cardiovascular, infarto y mortalidad a corto plazo (Volpato, 2004). Bergström (1995) sugiere, que en pacientes en diálisis, la PCR podría considerarse como un fuerte predictor de mortalidad cardiovascular o no, y de hospitalización.

La respuesta inflamatoria se evidencia por un gran número de proteínas reactantes de fase aguda, de ellas, la Proteína C reactiva es quizás de la que han partido mayor número de estudios en los últimos años. Ya Haubitz, hace casi 15 años, describió el aumento de los niveles de PCR en los pacientes con insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis periódica y demostró como la PCR 24 horas después de diálisis, presentaba niveles más elevados que inmediatamente antes de la siguiente sesión de hemodiálisis, sugiriendo, por tanto, la existencia de una clara relación entre los niveles de la técnica con fenómenos inflamatorios.

Es una proteína de estructura pentamérica con peso molecular de 115 kilodaltons, y a pesar de las numerosas publicaciones desde entonces, su función fisiológica sigue sin estar elucidada definitivamente. (Warner 2002).

Bergstrom en 1995, demuestra por primera vez la asociación entre elevación de PCR, niveles bajos de albúmina plasmática e incremento de mortalidad en nuestros pacientes. A partir de ahí, numerosos estudios que corroboraron su efecto predictor sobre la mortalidad de los pacientes en hemodiálisis, fundamentalmente por causa cardiovascular, entre los mas destacados cabe citar los trabajos de Kimmel et al; (1998), Zimmermann et al; (1999), Iseki et al; (1999) o Yeun et al; (2000).

La explicación fisiopatológica del hallazgo pareció comenzar a aclararse en el año 2000, con la descripción del síndrome MIA (malnutrición - inflamación - arteriosclerosis) de los pacientes con enfermedad renal avanzada descrito por Stevinkel. Elevados niveles de

PCR parecen reflejar la generación de citoquinas proinflamatorias, y está bien documentado como altos niveles de las mismas pueden causar pérdida muscular por estímulo del catabolismo proteico, reducen la síntesis de albúmina e inhiben el apetito.

Dos años después, este mismo autor postula que la fuerte interrelación entre malnutrición y arteriosclerosis puede verse ya en estadios avanzados de la enfermedad renal e incrementada por la inflamación asociada a diálisis: la disminución en el aclaramiento renal y aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias podría ser inherente a la enfermedad renal “per se” y Stevinkel (2002) describe el aumento de interleucina 1,6, y factor de necrosis tumoral tanto en pacientes que llevan mucho tiempo en diálisis, como en aquellos que comienzan recientemente la técnica, así como en pacientes con insuficiencia renal avanzada.

Las evidencias existentes sugieren que la PCR es un índice preciso de la actividad inflamatoria, y refleja de forma precisa la generación de citoquinas proinflamatorias como interleucina 6 o factor de necrosis tumoral alfa. Concordantemente la elevación de estas citoquinas se asocia a una situación catabólica que tendría consecuencias negativas sobre la situación nutricional de los pacientes en hemodiálisis, la patología vascular, tanto en la población normal, como en los pacientes en hemodiálisis (Kimmel, 1998; Warner, 2002) y conlleva gran morbimortalidad. En estos pacientes, la Proteína C reactiva se correlaciona con el pronóstico clínico, al menos de igual manera que lo hacen niveles plasmáticos bajos de albúmina (Kalantar, 2003; Stevinkel 2000), aunque parece que sus valores presentan más oscilaciones temporales que la albúmina (Kaisen, 2000).

Los niveles séricos de Proteína C reactiva (PCR) en los pacientes en hemodiálisis están descritos como marcadamente elevados: de 5 a 10 veces más altos que en controles sanos según algunos autores, (Wanner et al 2002), y aumenta en procesos inflamatorios e infecciosos, dando una espectacular información en la predicción de efectos cardiovasculares, la contaminación del dializado, los accesos vasculares (prótesis), dializadores, stress oxidativo asociado a diálisis, malnutrición e infecciones concomitantes, ya que todos estos eventos elevan sus valores, y en aproximadamente el 50% de los pacientes se encuentra por encima de los rangos normales, (en nuestra experiencia tan solo un 22% de las

determinaciones estaban situadas por encima de los rangos de normalidad), cuadruplicando en éstos pacientes el riesgo de patología cardiovascular (Ross, 1999; Zoccali y cols, 1998) a largo plazo e incluso a corto plazo, 2 años, según los trabajos de Zimmermann (1999).

Son dos los estudios realizados en relación a los valores plasmáticos de Proteína C reactiva en pacientes en hemodiálisis, y su evolución con el tiempo de tratamiento con la técnica. Chazot en 2001 evalúa de forma puntual la PCR en un grupo de 10 pacientes que llevaban en diálisis más de 20 años, en ellos observó que estaba más elevada que en el grupo control (con una media de 4 años en diálisis) aunque sin diferencia estadísticamente significativa (16,4 +/- 10 mg/dl versus 10,6 +/- 6,6 mg/dl) y siendo los valores de referencia máximos de 6 mg/dl. Bayés y su grupo, en 2003, por el contrario, encontraron en un estudio prospectivo realizado en 94 pacientes durante 2 años un 45,3% de los pacientes con PCR elevada, y correlacionada sólo con edad y mortalidad cardiovascular, y no, con el tiempo de tratamiento y otros factores de riesgo cardiovascular estudiado por el autor (entre ellos hiperhomocisteinemia).

Durante la evaluación continua de la PCR en nuestros pacientes no hemos encontrado modificaciones llamativas, ni en relación con el tiempo de hemodiálisis, ni en relación con los parámetros cardiovasculares, e incluso con los eventos cardiovasculares presentados por los pacientes. Los niveles medios encontrados fueron de 1,3 miligramos/dl, elevados con respecto a lo deseable en controles sanos (Kalantar y colaboradores (2001) en 83 pacientes en diálisis establecen una media de 4,36 mg/dl, también más elevado del rango normal en la población general, que se sitúa en <3mg/dl), pero sólo un 22% de las determinaciones fueron superiores a 1,2 miligramos por decilitro (considerado como límite de rango máximo, según la técnica empleada durante nuestro estudio) y un 78% arrojaron niveles normales. Al inicio del estudio sus valores medios fueron de 1,0 mg/dl, durante el primer año del estudio 1,21 mg/dl y tras 12 meses 1,39 mg/dl. No encontramos modificaciones estadísticamente significativas en el tratamiento global de los datos ($p > 0,05$), ni durante los 12 primeros meses de seguimiento ($p > 0,05$), ni con posterioridad, hasta la finalización del mismo ($p > 0,05$). Las elevaciones encontradas en nuestros pacientes fueron coincidentes con fenómenos de tipo fundamentalmente infeccioso, que acontecieron durante el desarrollo del estudio. No encontramos tampoco diferencias con respecto al sexo ($p > 0,05$).

El único estudio prospectivo realizado en el que se evalúa PCR y parámetros nutricionales es realizado por Qureshi y colaboradores en el año 2002; es un trabajo en el que se evalúan a 128 pacientes en hemodiálisis con seguimiento de parámetros nutricionales tanto antropométricos como bioquímicos y PCR durante 36 meses, fallecen 45% de los pacientes que iniciaron el estudio (de ellos 58% por patología cardiovascular) y encontraron que la edad, tiempo en hemodiálisis, diabetes, parámetros antropométricos de desnutrición, albúmina y PCR fueron predictores significativos de mortalidad. Inflamación, malnutrición y enfermedad previa cardiovascular: si están ausentes implicó 0% de mortalidad, su presencia fue constante en el 75% de los fallecidos.

En contraste a estas publicaciones reseñadas, cabe destacar la “relativa normalidad” encontrada en nuestros pacientes, con aumentos puntuales de Proteína C reactiva, por otra parte, altamente justificados en el contexto clínico. Nos cabe la duda el plantear si nuestros resultados son el producto del seguimiento continuo del paciente en contraste a evaluaciones puntuales, o que la técnica desarrollada por nuestro laboratorio no sea adecuadamente sensible en comparación a lo reflejado por la mayoría de los estudios.

3. HOMOCISTEÍNA PLASMÁTICA Y TRATAMIENTO CON ÁCIDO FÓLICO.

Los resultados de nuestro estudio demuestran la existencia de una elevada prevalencia de hiperhomocisteinemia en los pacientes de hemodiálisis evaluados, tan solo 9 de las 219 determinaciones realizadas fueron normales; un 96% de hiperhomocisteinemia resultan unas cifras muy elevadas, pero, ya han sido descritas en estudios previos: Suliman et al (1999) encontraron el 95% en un estudio con 117 pacientes; Tremblay et al (2000) describen hiperhomocisteinemia en el 100% de los 168 pacientes de su estudio, 94% de 48 pacientes evaluados por Yago (2001); Bayés (2001) en el 94,3% de sus 94 pacientes.

Los valores medios de nuestros pacientes, sin embargo eran inferiores (22,67 y 19,86 micromoles / litro al inicio y final del estudio respectivamente) a los referidos por los autores mencionados (Tremblay: 33,3 +/- 16,6 micromoles/l, Bayés 25,8 micromoles/l). No encontramos diferencias estadísticamente significativas por el sexo o edad de los pacientes al igual que en los trabajos de Suliman (1999), Tremblay (2000), o Bucciatti (2002).

La causa, como ya ha sido comentada, es multifactorial, y atribuida a una reducida excreción renal (Hultberg, 1993), descenso en su metabolización renal (Guldener,1998), disturbios en las reacciones de metilación causadas por la uremia, déficit de cofactores (folato, vitamina B6, vitamina B12) (Perna 1996), (no constatado durante nuestro estudio, puesto que los valores determinados de ácido fólico y vitamina B siempre fueron normales), asociado al descenso del metabolismo extrarrenal por retención de metabolitos aun no identificados, (inhibidores plasmáticos que limiten la actividad de las conjugasas responsables de la transformación de poliglutamato a monoglutamato, que limiten el transporte transmembrana del ácido fólico, o disminuyan la absorción del metatetrahidofolato). La determinación genética, se ha visto determinada en idénticas proporciones que la población normal (Födinger et al; 1997)

La suplementación con vitaminas (ácido fólico, vitamina B6 o vitamina B12) arroja resultados dispares por la dosis de administración y los muy variables tiempos de seguimiento en los estudios.

Una inadecuada concentración de cofactores (folato, vitamina B12, y vitamina B6) se consideran factores contribuyentes para hiperhomocisteinemia. Sin embargo, y en concordancia a los datos publicados, en nuestro estudio, las concentraciones de vitamina B12 estaban en el rango de normalidad en todos los pacientes (idénticos hallazgos han sido descritos por Arnadottir (1993) y Tremblay (2000) entre otros autores); no medimos los niveles de vitamina B6 al estar los pacientes rutinariamente suplementados, en cuyo caso no existe ningún estudio que describa valores patológicos en los mismos (Tremblay, 2000), y en cuanto a los resultados de los niveles de ácido fólico los niveles medios de los pacientes antes de iniciar la suplementación con elevadas dosis parenterales de ácido fólico eran normales, de 12,57 ng/ml antes de iniciar el tratamiento, se elevaron durante los primeros 12 meses de suplementación a 15,44 ng/ml y tras el primer año a 17,49 ng/dl. No encontramos relación estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre los valores de ácido fólico plasmático en nuestros pacientes y niveles plasmáticos de homocisteína.

Arnadottir (2000), Tremblay (2000), y Bucianti (2002) describen valores normales de ácido fólico en todos los pacientes estudiados; por el contrario Bayés (2003), en un estudio sobre 32 enfermos revela la existencia de bajos niveles de vitamina B12 y ácido fólico en el 3,3 y 6,6% de los pacientes. Bucianti evalúa además, en 15 pacientes, el efecto de la suplementación intravenosa de 45 mg semanales durante 10 semanas encontrando normales los valores de todas las determinaciones (folato: 663,8 +/-79,25 nanomoles/litro), aunque tras la suplementación sus valores aumentaron significativamente a 2027 +/- 101,4 nanomoles/litro con $p < 0,01$. Estos datos concuerdan con nuestros hallazgos, donde tras 50 mg de suplementación intravenosa, los valores de ácido fólico pasaron de 12,57 a 17,49 ng/ml con ($p < 0,01$), aunque tras una administración más prolongada.

3.1 Respuesta al tratamiento.

La homocisteína es un metabolito intermedio en el metabolismo del aminoácido esencial metionina, el substrato necesario es el metiltetrahidrofolato y un cofactor la vitamina B12, esta es la base sobre la que se sustentó la necesidad de niveles adecuados de vitamina B12 y la necesidad de administrar ácido fólico a los pacientes. En la población general, la administración de ácido fólico, independientemente de los niveles de vitamina B12 y ácido fólico, disminuye los valores de homocisteína en la mayoría de los individuos mientras que la suplementación con vitamina B no tiene respuesta clínica; por eso basamos nuestro estudio sobre la administración exclusiva de ácido fólico.

En individuos sanos se ha visto normalización de la hiperhomocisteinemia con dosis orales de 1-2 mg de ácido fólico al día, pero esta dosis es insuficiente en el paciente renal, y a pesar de numerosos estudios, sus resultados discordantes, hace que siga sin estar consensuado en la actualidad la dosis óptima o vía de administración (Arnadottir, 2000; Dierkes, 1999).

Hörl (2004), en una magnífica revisión de arteriosclerosis y toxinas urémicas refleja como el papel de la hiperhomocisteinemia en el paciente renal no es solo el resultado de la uremia, deficiencia de folatos y riboflavina, relativa resistencia a la acción de folato, vitamina B6 y vitamina B12, o acumulación de dimetilglicina; también está genéticamente determinada, es un factor de riesgo para complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares, enfermedad cardíaca isquémica y muerte súbita en pacientes urémicos y también en la población no urémica, sin embargo la relevancia de la hiperhomocisteinemia y su tratamiento en pacientes en diálisis no está aclarada aún a diferencia de la población normal.

En cuanto al tratamiento, Hörl habla de la existencia de una resistencia a las potenciales actitudes terapéuticas como son las *dosis habituales* de fólico, vitamina B6, vitamina B12 en los pacientes en diálisis. Estos tratamientos pueden reducir, pero no normalizar los niveles plasmáticos de homocisteína de los pacientes.

Dosis suprafisiológicas de ácido fólico, pueden reducir, aunque tampoco normalizar, los elevados niveles de homocisteína en nuestros pacientes (Suliman, 1999). Los trabajos revisados, aunque numerosos, resultaban poco consistentes por el poco número de pacientes y escaso tiempo de seguimiento, pero estos hallazgos se han visto confirmados tras 18 meses de tratamiento.

La hemodiálisis estándar con dializadores de baja permeabilidad es ineficaz para mantener la homocisteína en rangos normales; los trabajos de Carluccio (2002) muestran como esta técnica es capaz de reducir al 40% los niveles de homocisteína, pero aumentan drásticamente hasta alcanzar los mismos niveles antes de la siguiente diálisis. Arnadottir (2000), evalúa el efecto de la hemodiálisis convencional con los valores plasmáticos de homocisteína midiendo este valor antes de diálisis (en mitad de la semana), a las 0,0,5, 2, 8, 20 y 44 horas y encuentra como los valores disminuyen significativamente tan sólo en las primeras ocho horas postratamiento, momento en el que vuelven a retornar prácticamente a las mismas cifras que prediálisis, para este autor, más importante que la eliminación de homocisteína por la técnica, lo es la eliminación de toxinas urémicas que actúan con actividad inhibitoria en los procesos enzimáticos de la metabolización de homocisteína. El intensificar los procedimientos dialíticos podría potencialmente normalizar los niveles plasmáticos de homocisteína. El uso de dializadores de muy alta permeabilidad y/o procedimientos absortivos reducen homocisteína en mayor grado, aunque sin diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$; House, 2000; Van Telligen, 2001). Friedman y su grupo, muestran en 2002 como la hemodiálisis prolongada nocturna diaria, consigue normalizar los niveles de homocisteína (también existió mejor control de la tensión arterial, anemia, y una ostensible mejoría de los parámetros nutricionales), pero estas terapias son imposibles de utilizar en la práctica clínica habitual.

Son múltiples los trabajos realizados entorno a la administración de ácido fólico, y en general, no parece existir ningún beneficio con administración oral de más de 15 mg de ácido fólico (Boston, 1996; 2001), la administración oral, tiene escasos resultados en la normalización de los niveles de homocisteína, existiendo gran discordancia en las disminuciones de los valores plasmáticos tras la suplementación al paciente: ausencia de respuesta (Bayés, 2001; Spence, 1999), del 30-36% (Boston, 2001; Temblay, 2000; Arnadottir, Gudnason y Hutber, 2000), o superiores, 70%, como el trabajo descrito por Temblay (2000) o 68% por Touam, (1999).

Los estudios de Arnadottir, Gudnason y Hutber (2000), en 40 pacientes tratados con 15, 35 y 70 miligramos de ácido fólico via oral durante periodos consecutivos de 6 semanas de duración, muestran como más de 15 mg no consiguieron efectos más beneficiosos en la reducción de los niveles de ácido fólico. Con este estudio intentan evaluar la dosis óptima a administrar. Los niveles de homocisteína disminuyeron 36% durante el tratamiento con 15 mg semanales, aunque no con mayores dosis. El análisis de los múltiples estudios (metaanálisis Ueland) muestran como piridoxina y vitamina B12 no son útiles en la reducción de hcy, el 96% de pacientes presentaban niveles elevados de homocisteína (media 40,8 micromoles/litro) sin diferencia por edad o sexos; durante el incremento de dosis, los niveles de homocisteína bajaron a su máximo con 15 mg/vo (30,3 de media con mínimos y máximos de 24,4 y 61,6 micromoles/litro respectivamente), mientras que los niveles de folato intraeritrocitario se elevó tras la administración de 15mg a dosis superiores a los rangos de normalidad, por ello se postula que no es racional aumentar esta dosis de administración.

Ghandour, (2002) estudia la administración oral de ácido fólico y 1-folínico (en las dosis equivalentes de 15 y 20 miligramos) durante 12 semanas intentando evaluar si la ausencia de respuesta pudiese derivarse de la alteración de la interconversión de uno a otro, y encuentran niveles similares de homocisteína (337 ng/ml con ácido folínico versus 312 ng/dl con ácido fólico, $p > 0,05$). Por tanto, y en vista a los resultados descritos, parece no existir respuesta diferente, según la forma de administración oral.

Algunos autores sugieren que el tratamiento con metabolitos activos del ácido fólico administrados de forma parenteral puedan ser más eficaces (Touam et al, 1999; Buccianti et al, 2002; Hernando, tratado de nefrología 2003). La ruta intravenosa evitaría el metabolismo intestinal del folato ingerido con la dieta.

Intentando mejorar resultados, se plantea la idoneidad de la administración parenteral de ácido fólico, y en este sentido, Tremblay (2000), suplementa con 30 mg semanales intravenosos postdiálisis a 128 pacientes, midiendo homocisteína a los 6 meses y al año, para evaluar la respuesta. Los niveles iniciales de homocisteína plasmática en todos los pacientes estaban elevados (33,3 +/- 16,6 micromoles por litro, para un

rango normal bajo 11,8 +/- 1,5 micromoles litro), y descendieron de forma estadísticamente significativa a 23,5 +/- 7,6 después de 6 meses ($p < 0,0001$ versus basal) y a 21,7 +/- tras doce meses ($p < 0,0001$ versus basal), aunque sólo se consiguió normalizar la hiperhomocisteinemia en 4 de los 128 pacientes tratados. A partir de los 6 meses de tratamiento, ya no existe un descenso significativo de los valores de homocisteína. Con posterioridad los estudios de Buccianti (2002), administrando 45 mg semanales intravenosos de ácido fólico, encuentran reducciones del 47% sobre los valores basales, tras 8 semanas de tratamiento. Touam, con 50 mg iv de ácido folínico (5- formiltetrahidrofolato), inmediato precursor de 5-10 metiltetrahidrofolato, una vez en semana (como ha sido administrado por nosotros) conjuntamente con la administración de vitamina B durante un año, describe los mejores resultados postratamiento, con una reducción del 67% del valor de hcy y con normalización en la misma en el 78% de los pacientes. Dosis más elevadas 105 mg/sem no mejoran los resultados. Yago y Boston en 2001, por el contrario encuentran refractariedad al tratamiento, con independencia además de la vía y tipo de ácido fólico administrado, si bien, el escaso tiempo de seguimiento (12 semanas) puede haber influido en los resultados.

Los excelentes resultados descritos por Buccianti y Touam, unidos a datos experimentales y clínicos que sugieren, que son inhibidores plasmáticos los principales responsables del aumento de homocisteína en los pacientes renales (limitando la actividad de las conjugasas responsables de la transformación de poliglutamato a monoglutamato, del transporte transmembrana de ácido fólico y absorción de tetrahidrometilfoloreductasa), el tratamiento será más eficaz, si se administran metabolitos activos del ácido fólico, con vía de administración parenteral (metiltetrahidrofolato intravenoso). A pesar de esta “óptima” forma y vía de administración, nuestros resultados resultaron mucho menos halagüeños a los referidos; los niveles de homocisteína descendieron desde el inicio del estudio (22,67 micromoles/litro) durante el primer año a 20,41 $\mu\text{mol/l}$ y con posterioridad a 19,59 $\mu\text{mol/l}$ sin evidenciar significación estadística durante el primer año ($p > 0,05$), con posterioridad ($p > 0,05$) o estimado de forma global durante el tiempo que duró la administración parenteral con dosis suprafisiológicas de ácido folínico ($p > 0,05$).

3.2 Hiperhomocisteinemia- enfermedad cardiovascular

Como ya se ha comentado, los pacientes con enfermedad renal avanzada que reciben tratamiento renal sustitutivo con hemodiálisis, presentan peor pronóstico, en términos de supervivencia, que la población general. Se estima que el riesgo de muerte por causa cardiovascular en los pacientes renales es de 16 a 17 veces más elevado en varones, y de 18 a 19 en mujeres según los estudios realizados por Wheeler (1996) y Raine (1992).

El riesgo de prematura y progresiva enfermedad oclusiva vascular es muy alto en pacientes urémicos y forma parte de más del 40% de las muertes que acontecen en los pacientes en diálisis. El mecanismo es poco claro, aunque la hipertensión arterial, desórdenes del metabolismo lipídico, intolerancia a la glucosa, anemia, el fenómeno de inflamación asociada a diálisis, hiperhomocisteinemia y las frecuentes infecciones que tienen lugar en nuestros pacientes, pueden ser relevantes (Bergström, 1995;1998). Pero además, la malnutrición en los pacientes urémicos puede ser un factor que predisponga a enfermedad cardíaca o puede contribuir a un peor pronóstico en aquellos pacientes que ya la presentan.

La hiperhomocisteinemia es considerada un factor de riesgo independiente para el desarrollo de arteriosclerosis en la población general. Aunque la relación entre hiperhomocisteinemia y eventos cardiovasculares ha sido ampliamente reconocido (Clarke 1991, Boushey 1995), continua siendo un tema complejo, y sigue sin estar claro a pesar de las múltiples teorías existentes, el por qué unos altos niveles plasmáticos de homocisteína total pueden promover el desarrollo de arteriosclerosis.

En un trabajo prospectivo, Dudman (1999) encontró que el riesgo cardiovascular era 3,6 veces mayor en pacientes en hemodiálisis que tenían valores plasmáticos de homocisteína superiores a 27 micromoles/litro. Valores plasmáticos por encima de 8 micromoles/litro incrementan ya, la oxidación de la lipoproteína (a) a fibrina.

En el estudio de Mustapha (1998), los niveles de homocisteína fueron mayores en aquellos pacientes que presentaron eventos

cardiovasculares (43,0 +/- 48,6 micromoles/litro) en comparación al resto de los pacientes (26,9 +/- 14,9 micromoles/litro). El riesgo relativo para eventos cardiovasculares incrementaba un 1% por cada micromol/litro que aumentaba la concentración de homocisteína, e incluso Mallamaci et al. (2002), testaron el poder predictivo de la homocisteína en una muestra con 175 pacientes, como factor de riesgo cardiovascular (conjuntamente con otros factores de riesgo como la Proteína C reactiva, anemia e hiperfosfatemia).

La alta prevalencia de hiperhomocisteinemia vino en un principio a querer explicar la elevada incidencia de enfermedad cardiovascular en los pacientes en diálisis, sin embargo, tras la descripción inicial del fenómeno, han comenzado a surgir hallazgos conflictivos que cuestionan la asociación entre los niveles plasmáticos de homocisteína y la prevalencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal. Asumiendo que la hiperhomocisteinemia incrementa el riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular, eso implica que prácticamente todos los pacientes en hemodiálisis están expuestos a este riesgo (Chauveau, 1993; o el estudio prospectivo realizado por Arnadottir en el año 2000.) sin embargo Boston (2001) y su grupo, no encontraron relación entre los niveles de homocisteína y la prevalencia de enfermedad cardiovascular en pacientes urémicos en hemodiálisis, (usando un análisis de regresión logística ajustado para factores de riesgo cardiovascular clásico); y Dierkes (1999) encontró como la homocisteína se asociaba con todas las causas de mortalidad en pacientes en hemodiálisis. En nuestro trabajo no encontramos relación estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre los valores de homocisteína plasmática y ateromatosis severa (valorada por la existencia de calcificaciones vasculares) o presencia de diagnóstico de enfermedad cardiovascular. Se analizó la relación existente entre los niveles plasmáticos de homocisteína en los pacientes, y la presencia de patología cardiovascular, tanto de forma inicial, como tras la administración del tratamiento con ácido fólico parenteral, y en ninguna de las dos situaciones no encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$), tampoco en el paciente diabético ($p > 0,05$).

Pero sin embargo, sí existe relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre hiperhomocisteinemia y fallecimiento por causa exclusivamente cardiovascular, tanto al inicio del estudio ($p < 0,05$), como tras el tratamiento ($p < 0,05$).

Algunos estudios no han encontrado o, incluso, han encontrado una relación inversa entre los niveles plasmáticos de homocisteína y prevalencia de muerte por causa cardiovascular en pacientes en hemodiálisis como es el caso de Wrona y colaboradores (2001). Pero esto no desaconseja la administración de ácido fólico parenteral en nuestros pacientes, ya que las líneas de investigación actuales sobre estrés oxidativo en los pacientes renales, sugieren, que la homocisteína puede alimentar la oxidación de las lipoproteínas, incrementar la proliferación de células musculares lisas, inducir disfunción endotelial, inducir la activación endotelial del factor V y reducir la activación de Proteína C por células endoteliales de arterias y venas (Lentz,1997), y estudios recientes como los realizados por Buccianti y cols (2002) muestran, que, aunque la suplementación con ácido fólico no consiga normalizar los niveles de homocisteína, consigue mejorar la función endotelial, que esos autores valoran mediante la realización de ultrasonografía modo B en la arteria braquial (15 pacientes durante un periodo de estudio de 10 semanas). Para este autor la explicación del fenómeno, es que, a nivel endotelial, el óxido nítrico endógeno, en presencia de homocisteína es transformado en S-nitroso homocisteína, neutralizando su potencial toxicidad; cuando las concentraciones de homocisteína son elevadas, el óxido nítrico presente no es suficiente para controlar esta reacción, consiguientemente, tanto la reducción en la producción de óxido nítrico como el aumento de homocisteína generan daño vascular.

También el efecto de la administración de ácido fólico sobre la función endotelial ha arrojado resultados contradictorios: Guldener (1998) no encuentra cambios endoteliales tras la administración del mismo. Sin embargo, publicaciones posteriores como la de Buccianti, refleja una mejoría en la función endotelial de los pacientes durante la administración de ácido fólico parenteral. O para Bayes (2001, 2003), la reducción de la morbimortalidad cardiovascular descrita tras el tratamiento con ácido fólico (aún con persistencia de la hiperhomocisteinemia) en el paciente renal, se debe a un efecto antioxidante del fármaco (la administración de 5 mg de ácido fólico se asocia a reducción de marcadores de la peroxidación lipídica).

3.3 Hiperhomocisteinemia- Estado nutricional

Numerosos artículos indican que a la inversa de lo que ocurre en la población normal, donde marcadores de obesidad se asocian con incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular, el descenso en parámetros de evaluación nutricional como son bajo índice de masa corporal, bajos niveles de colesterol plasmático o concentración de creatinina o albúmina, están fuertemente correlacionados con incremento de la morbilidad y mortalidad, incluyendo un elevado riesgo de eventos cardiovasculares y muerte de los pacientes en diálisis. Hallazgos similares han sido descritos también en relación a las cifras de tensión arterial, siendo la tensión arterial baja, y no la hipertensión, lo que parece relacionarse con peor pronóstico en los pacientes. Estas observaciones paradójicas han llevado a acuñar el término de “epidemiología inversa” (Kalantar, 2001) o “factores de riesgo paradójicos” (Fleischmann 1999, Nishizawa, 2001) en los pacientes en diálisis. Esta terminología no significa necesariamente que los principales factores de riesgo cardiovascular sean distintos en los pacientes renales, pero sí puede indicar que existen otros factores superimpuestos y más dominantes que generen una aparente relación inversa entre factores de riesgo y pronóstico (Kalantar, 2003). El fenómeno de un establecido factor de riesgo en la población general que es marcadamente opuesto e incluso tiene un significado predictor distinto, no sólo tiene lugar en los enfermos renales, sino que ya está siendo descrito en otros pacientes como ancianos (Chang,1999), o enfermedades consuntivas.(Landi,2000).

En este mismo sentido, algunos estudios recientes parecen querer hablar del valor de la epidemiología inversa también en el caso de la hiperhomocisteinemia. No se cuestiona la existencia de una muy elevada prevalencia de hiperhomocisteinemia en los pacientes renales y el efecto positivo de administrar ácido fólico como antioxidante, pero puede existir relación con la situación nutricional de los pacientes y en función a ello, tener un significado pronóstico inverso: Boston (1996) no encontró relación entre los niveles plasmáticos de homocisteína y la prevalencia de enfermedad cardiovascular en pacientes en diálisis, usando un modelo de regresión logística ajustado para otros factores de riesgo cardiovascular. Suliman en el año 2000 en un estudio sobre 117 pacientes en hemodiálisis, muestra un 95% de hiperhomocisteinemia; si tenía en cuenta la existencia de patología cardiovascular, estaba presente en el 90% de los pacientes

con enfermedad cardiovascular y en el 96% sin ella, en el 60% con patología cardiovascular los niveles de homocisteína eran significativamente más bajos (24 +/- 12 versus 31 +/- 15) que en el grupo sin enfermedad cardiovascular, aunque ambos grupos presentaron niveles plasmáticos de homocisteína más elevados que los descritos en la población general. Suliman en su estudio observó que los pacientes con menores niveles de homocisteína (< 24 micromoles/l) tenían peor supervivencia que aquellos que presentaban niveles superiores a 24 micromoles/l, y que también estos niveles estaban influenciados por varios factores como el estado nutricional estimado por el SGA, los niveles plasmáticos de albúmina y la presencia de enfermedad cardiovascular. Hallazgos similares han sido encontrados por Sirrs (1999), para el que elevados niveles plasmáticos de homocisteína se asociaron a mejor supervivencia de los pacientes en un estudio observacional prospectivo a 2 años.

Wrone y colaboradores (2001), en el análisis puntual de 459 pacientes en diálisis mostraron como aquellos pacientes que tenían una historia de enfermedad cardiovascular presentaban niveles más bajos de homocisteína que aquellos que no referían enfermedad cardiovascular. Esta relación negativa persistió tras el análisis multivariante que incluía factores predictores de enfermedad cardiovascular como edad, tiempo en diálisis e índice de masa corporal y describe una correlación positiva estadísticamente significativa entre los niveles plasmáticos prediálisis de homocisteína y concentración de albúmina. Kalantar (2003, 2004) encontró una correlación positiva similar en una muestra de 368 pacientes en hemodiálisis, y su significado según este autor, es que la homocisteína podría también ser considerada como un marcador de la situación nutricional y /o inflamatoria de los pacientes en diálisis, los niveles plasmáticos de homocisteína fueron dependientes del estado nutricional, ingesta proteica y albúmina sérica de los pacientes; Los pacientes en hemodiálisis con enfermedad cardiovascular tenían la homocisteína más baja pero también una mayor prevalencia de malnutrición (70% versus 30%) e hipoalbuminemia (32,5 +/- 4,5 g/l versus 34,5 +/- 4,8 g/l) que aquellos sin enfermedad cardiovascular. Arnadottir evalúa la relación de homocisteína con albúmina plasmática, en 56 pacientes. Un 75% presentaron cifras elevadas de homocisteína, encontró unos niveles plasmáticos medios de albúmina de 35 +/- 6 g/l, y encuentra una correlación significativa entre la homocisteína y la concentración sérica de albúmina ($r=0,28$, $p<0,05$).

La relación ha sido justificada en el papel transportador de homocisteína por parte de la albúmina plasmática. Para este autor, en la población general, la fracción de homocisteína unida a proteínas es un 65% del total, y el principal transportador en plasma es la albúmina. En pacientes uremicos es similar y por ello, bajos niveles de albúmina pudieran contribuir a bajos niveles plasmáticos de homocisteína en pacientes malnutridos. La albúmina es considerada como el índice nutricional por excelencia para reflejar la situación proteica visceral, aunque inflamación y otras situaciones catabólicas puedan influenciar sus valores (Kaysen 1997; 2000). Carluccio (2002) estudia este aspecto (hiperhomocisteinemia, inflamación-malnutrición) en 57 pacientes, el 83% tenían elevada la homocisteína y guardaba una correlación inversa con la albúmina, pero no con parámetros de stress oxidativo (valoran 4-hydroxynonenal y malondialdehído)

El objetivo de nuestro estudio era, evaluar si existe deterioro nutricional durante el tiempo de tratamiento, evaluar si dosis supra fisiológicas de ácido fólico parenteral ejercían importante valor en la corrección de hiperhomocisteinemia, y por ultimo, evaluar si existía relación entre homocisteína y los parámetros nutricionales evaluados, ya que los estudios comentados eran transversales y retrospectivos.

Para investigar este último punto (relación existente entre los niveles de homocisteína y la situación nutricional de nuestros pacientes) evaluamos de forma prospectiva el parámetro antropométrico de índice de masa corporal (IMC), y los valores plasmáticos de proteínas totales, albúmina sérica, transferrina, colesterol total, así como ferritina y Proteína C reactiva como marcadores de inflamación. Encontramos un descenso significativo de los parámetros nutricionales (proteínas totales 6,87 vs 6,58 g/dl $p < 0,05$, colesterol total 170,58 vs 158,49 mg/dl $p < 0,05$, y fundamentalmente de la albúmina 4,036 vs 3,67 g/dl $p < 0,05$ y transferrina plasmática 191,41 vs 159,695 mg/dl $p < 0,01$) así como aumento de ferritina (355,36 vs, 496,465 ng/ml $p < 0,01$) que en ningún caso resultó paralelo a los cambios de homocisteína plasmática (en caso de proteínas totales $r = 0,27$ $p > 0,05$; albúmina plasmática: $r = 0,249$ $p > 0,05$; colesterol total: $r = -0,17$ $p > 0,05$). Los valores plasmáticos de homocisteína mostraron tendencia al descenso (22,67 vs 19,58 micromoles/litro), aunque sin significación estadística ($p > 0,05$) a pesar de la importante suplementación parenteral con ácido fólico. Constituye un factor de riesgo cardiovascular, al igual que en la población general, sin que sus valores

plasmáticos se correlacionen con la situación nutricional de los pacientes en función a los marcadores nutricionales o reactantes de fase aguda evaluados por nosotros.

VI CONCLUSIONES

1. La adecuada nutrición (normalidad en el índice de masa corporal) es la situación nutricional más prevalente en nuestros enfermos con insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis, aunque tiende a disminuir a partir del primer año de seguimiento.
2. En la evolución de los parámetros bioquímicos: albúmina plasmática, proteínas totales, colesterol, y transferrina se observa una disminución significativa a lo largo del estudio, lo que pone de manifiesto un deterioro nutricional de los pacientes con el tratamiento.
3. Los valores de ferritina ha aumentado paralelamente, mientras que la Proteína C reactiva permaneció invariable durante el estudio.
4. No se ha observado un descenso significativo de los niveles plasmáticos de homocisteína tras la administración parenteral prolongada de dosis suprafisiológicas de metiltetrahidrofolato.
5. No encontramos relación entre los parámetros nutricionales estudiados (antropométricos y bioquímicos) y los valores plasmáticos de homocisteína.

VII. BIBLIOGRAFÍA

Acchiardo SR, Moore L, Latour PA: Malnutrition as the main factor in morbidity and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1983; 24(S16):S199-S203.

Aguilera A, Selgas R, Bajo MA: La anorexia urémica. *Nefrología* 1998; XVIII: 263-269.

Aguilera A, Selgas R, Ruiz – Caravaca ML, et al: Effects of recombinant human erythropoietin on functional and injury endothelial markers in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1999; 19 (S2): S161-166.

Alvestrand A, Ahlberg M, Bergstrom J: Retardation of the progression of renal insufficiency in patients treated with low-protein diets. *Kidney Int* 1983; 24 (S16): S268-S272.

Amore A, Coppo R: Nitric oxide with PMMA membrane. *Contrib Nephrol* 1998; 125: 182-196.

Amore A, Coppo R: Immunological basis of inflammation in dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (supp 18): 16-24.

Anderson U, Mereith IT, Yeung AC, et al: The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasodilation. *N Engl J Med* 1995; 332:488-493.

Arici M, Walls J: End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: is C- reactive protein the missing link? *Kidney Int* 2001; 59: 407-414.

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

Arnadottir M, Bratasm L, Siminsen O, et al: The effect of hig-dose pyridoxine and folic acid supplementation on serum lipids and plasma homocysteine concentrations in dialysis patients. *Clin Nephrol* 1993; 40: 236-240.

Arnadottir M, Berg AL, Hegbrant J, et al: Influence of haemodialysis on plasma total homocysteine concentration. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:142-146.

Arnadottir M, Gudnason V, Hulberg B: Treatment with different doses of folic acid in haemodialysis patients: effects on folate distribution and aminothiol concentration. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 524-528.

Attman P, Alaupovic P: Lipid abnormalities in chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 1991; 39 (S31): S16-S23.

Avram MM, Fein PA, Bonomini L, et al: Predictors of survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: a five year prospective study. *Perit Dial Int* 1996;16 (suppl 1): S190-S-194.

Avram MM, Bonomini L, Sreedhara R, et al: predictive value of nutritional markers (albumin, creatinine, cholesterol, and hematocrit) for patients on dialysis for up to years. *Am J Kidney Dis* 1996; 28 (6): 910-917.

Bayés B, Pastor MC, Bonal J, et al: homocysteine and lipid peroxidation in haemodialysis: role of folic acid and vitamin E. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16: 2172-2175.

Bayés B, Pastor MC, Bonal J, et al: Homocysteine, C-reactive protein, lipid peroxidation and mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 106-112.

Bergstrom J, Heimbürger O, Lindholm B, et al: Elevated serum C- reactive protein is a strong predictor of increased mortality and low serum albumin in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 573-79.

Bergstrom J. Why are dialysis patients malnourished. *Am J Kidney Dis* 1995; 26 (1): 229-241.

Bergstrom J, Lindholm B: Malnutrition, cardiac disease and mortality: An integrated point of view. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 1-10.

Blann AD: endothelial cell damage and homocysteine. *Atherosclerosis* 1992; 94: 89-91.

Boaz M, Smetana S, Weinstein T, et al: Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in end-stage renal disease: Randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 1213-1218.

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

Borah M, Schoenfeld P, Gotch F, et al: Nitrogen balance during intermittent dialysis therapy of uremia. *Kidney Int* 1978; 14:491-500.

Borawski J, Naumnik B, Pawlak K, et al: Endothelial dysfunction marker von Willebrand factor antigen in hemodialysis patients: associations with pre-dialysis blood pressure and the acute phase response. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1442-1447.

Bostom AG, Shemin D, Lapane KL, et al: folate status is the major determinant of fasting total plasma homocysteine levels in maintenance dialysis patients. *Atherosclerosis* 1996; 123: 193-202.

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

Bostom Ag, Shemin D, Lapane KL, et al: High dose B-vitamin treatment of hyperhomocysteinemia in dialysis patients. *Kidney Int* 1996; 49: 147-152.

Bostom Ag, Shemin D, Gohh RY et al: treatment of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 59 (78): S246-S252.

Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG: 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.

Buccianti G, Raselli S, Baragetti I, et al: 5-Methyltetrahydrofolate restores endothelial function in uraemic patients on convective haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 857-864.

Carluccio F, Siems W, Stefanelli G, et al: Homocysteine in chronic renal failure in relation to renal anemia and to oxidative stress parameters 4-hydroxynoneal and malondialdehyde. *Clinical Nephrology* 2002; Vol 58.Suppl 1: S26-S30.

Carson NAJ, Neill DW: Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland. *Arch Dis Child* 1962; 37: 505-513.

Cases A: Otros factores de riesgo cardiovascular y renal. Hipertrofia del ventrículo izquierdo. Fibrilación auricular. Tabaquismo. Obesidad. Factores emergentes de riesgo cardiovascular: Homocisteína. Proteína c reactiva. Fibrinógeno. *Nefrología* 2004; 24 (Suppl 6): 62-72.

Castro Aguilar-Tablada, T. "Estudio del Estado Nutricional de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Relación con el tipo de

afección, extensión y actividad”. Tesis Doctoral. Universidad de Granada, 2003.

Cavaillon JM, Poignet JL, Fitting C, et al: Serum interleukin-6 in long term haemodialysed patients. *Nephron* 1992; 60: 307-313.

Chang AK, Barret-Connor E, Edelstein S: Low plasma colesterol predicts an increased risk in elderly women *Prev Med* 1995; 24:557-562.

Chauveau P, Chadeaux B, Coude M, et al : Hyperhomocysteinemia, a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int* 1993; 43 (Suppl 41): S72-S77.

Chazot C, Laurent G, Charra B, et al: Malnutrition in long-term haemodialysis survivors. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (1): 61-9.

Chen HC, Tsai JC, Lay YH: Recombinant human erythropoietin enhances superoxide production by FMLP- stimulated polymorphonuclear leukocytes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 52: 1390-1394.

Chen WT, Lin YF, Yu FC, et al: effect of ascorbic acid administration in hemodialysis patients on in vitro oxidative stress parameters : influence of serum ferritin levels. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (1):158-66.

Cherng T, Wei YH, Huang TP, et al: Intravenous ascorbic acid as an adjuvant therapy for recombinant erythropoietin in hemodialysis patients with hyperferritinemia. *Kidney Int* 1999; 55:2477-2486.

Chertow GM, Ackert K, Lew NL, et al: Prealbumin is as important as albumin in the nutritional assessment of hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58: 2512-17.

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

Chertow G M, Johansen K L, Lew N, et al: Vintage, nutritional status, and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57: 1176-1181.

Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, et al: Atherosclerotic cardiovascular disease risk in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58: 353-362.

Churchill DN, Taylor DW, Cook RJ, et al: Canadian Hemodialysis Morbidity Study. *Am J Kidney Dis* 1992; 19:214-234.

Churchill D.N, Taylor D.W, Keshaviah P.R, et al: Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. *J. Am Soc Nephrol* 1996 7: 198-207.

Cianciaruso B, Brunori G, Traverso G, et al: nutritional status in elderly patient with uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (S6): 65-68.

Clarke R, Daly L, Robinson K, et al: Hyperhomocysteinemia: An independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1149-1155.

Coles,G.A: Body composition in chronic renal failure. *Quart J Med* 1972; 41: 25-47.

Combe C, Chauveau P, Laville M, et al: influence of nutritional factors and hemodialysis adequacy on the survival of 1610 French patients. *Am J.Kidney dis* 2001; 37 (1 Suppl 2): S 81-8. 39.

Daugidas J, Blakep, IngT, et at: manual de dialisis segunda edición. Ed Masson S.A, 2003.

Degoulet P, Legrain M, Reach I, et al: Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. Report of the Diaphane collaborative study. *Nephron* 1982; 31 (2):103-10.

Deicher R, Horl WH. Vitamin C in chronic kidney disease and hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003; 26(2): 100-6.

Descombes E, Boulat o, Bersier LF, et al : Difference in the homocysteine-lowering effect of folic acid in haemodialysis patients with and without occlusive vascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 585-589.

Descombes E, Hanck AB, Fellay G: Water soluble vitamins in chronic hemodialysis patients and need for supplementation. *Kidney Int* 1993; 43:1319-1328.

Detsky AS, McLaughin JR, Baker JO, et al: What is subjective global assessment of nutritional status? *J Parenter Enterol Nutr* 1987; 11:8-13.

Dierkes J, Domröse U, Ambrosch A, et al: Response of hyperhomocysteinemia to folic acid supplementation in patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 1999 51: 108-115.

Disney Aps(ed.) ANZDATA report 1996. Australia and New Zealand Dialysis and transplant registry, Adelaide,1996.

Doshi SN, McDowell IF, Moat SJ, et al: Folate improves endothelial function in coronary artery disease; an effect mediated by reduction of intracellular superoxide? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:1196-1202.

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

Drueke TB, Nguyem khoa T, Massy ZA, et al: Role of oxidized low-density lipoprotein in the atherosclerosis of uremia. *Kidney Int* 2001; 59 (supl.78): S114-S119.

Dwyer J.T, Cunniff PJ, Maroni BL, et al: The hemodialysis pilot study: nutrition program and participant characteristics at baseline. The HEMO study group. *J Ren Nutr* 1998; 8:11-20.

Enia G, Sicuso C, Alati G, et al: Subjective Global Assessment of nutrition in dialysis patients. *Nephrol Dial Trasplant* 1993; 8: 1094-2008.

Fernandez Palacín, F. “Estadística asistida por ordenador: Statgraphics Plus 4.1” Ed. Universidad de Cádiz, Cádiz, 2000.

Fleischmann E, Teal N, Dudle J, et al: Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 1560-67.

Fleishmann EH, Bower JD, Salahudeen AK: Are conventional cardiovascular risk factors predictive of two-year mortality in hemodialysis patients? *Clin Nephrol* 2001; 56 (3):221-30.

Födinger M, Mannhalter C, Wöfl G, et al: Mutation (677C to T) in the methylenetetrahydrofolate reductase gene aggravates hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients *Kidney Int* 1997; 52: 517-523.

Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al: hypoalbuminemia, cardiac morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *J am Soc Nephrol* 1996; 7:728-736.

Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Cardiovascular disease in chronic renal disease: clinical epidemiology of cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (S3): S112-S119.

Folsom Ar, Ma j, Eckfeldt jh, et al: Low serum albumin. Association with diabetes mellitus and other cardiovascular risk factors but not with prevalent cardiovascular disease or carotid artery intima media-media thickness. *Ann Epidemiol* 1995; 5:186-191.

Folsom AR, Nieto FJ, Mcgovern PG, et al: Prospective study of coronary artery disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins. *Circulation* 1998; 98:204-210.

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 Trasplant* 2000; 15: 1986-1992.

Friedman AN, Boston AG, Levey AS, et al: Plasma total homocysteine levels among patients undergoing nocturnal versus standard hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 265-268.

Galindo P: Morbimortalidad en Hemodiálisis y su relación con la malnutrición. Tesis doctoral. Universidad de Granada, 1999.

Galland R, Traeger J, Arkouche W, et al: Short daily hemodialysis rapidly improves nutritional status in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60 (4): 1555-60.

Galle J, Heinloth A, Wanner C, et al: Dual effect of oxidized LDL on cell cycle in human endothelial cells through oxidative stress. *Kidney Int* 2001; 59 (supl 78): S120-S123.

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

Ghandour H, Bagley PJ, Shemin D, et al: Distribution of plasma folate forms in hemodialysis patients receiving high daily doses of L – folinic or folic acid. *Kidney Int* 2002; 62 (6): 3346-9.

Giordano C. Use of exogenous and endogenous urea for protein synthesis in normal and uremic subjects. *J Lab Clin Med* 1963; 62:231.

Giovannetti S, Maggiore Q. A low nitrogen diet with protein of high biological value for severe chronic uremia. *Lancet* 1964;i 1000-1004.

Goldwasser P, Kaldas AI, Barth RH: Rise in serum albumin and creatinine in the first half year on hemodialysis. *Kidney Int* 1999; 56:2260-2268.

Gotch FA and Sargent JA: A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS): *Kidney Int* 1985; 28:526-534.

Guarnieri G, Toigo G, Fiotti N, et al: Mechanism of malnutrition in uremia. *Kidney International* 1997; 52, suppl.62:41- 44.

Guías Terapéuticas Europeas para el manejo óptimo de la Anemia en la insuficiencia renal crónica. European Renal Association, 2000.

Guldener CV, Donker AJM, Jakobs C, et al: No net renal extraction of homocysteine in fasting human . *Kidney Int* 1998; 54: 166-169.

Hakim RM, Levin N: Malnutrition in haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 125-137.

Harker LA, Ross R, Slichter j, et al. Homocysteine-induced arteriosclerosis. *J Clin Invest* 1976; 58:731-741.

Harris LE, Luft FC, Rudy DW et al: Clinical correlates of function status in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 1993; 21:161-166.

Haubitz M, Schulze M, Koch KM: Increase of C- reactive protein serum values following haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 500-503.

Heimbürger O, Qureshi AR, Blarer WS, et al: Hand-grip muscle strength lean body mass, and plasma proteins as markers of nutritional status in patients with chronic renal failure dose to start of dialysis therapy. *Am J Kidney Dis* 2000; 36 (6): 1213-25.

Held PJ, Port FK, Turenne MN, et al: Continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis: Comparison of patient mortality with adjustment for comorbid conditions. *Kidney Int* 1994; 45: 1163-1169.

Herbelin A, Urena P, Nguyen AT, et al: Elevated circulating levels of interleukin-6 in patients with chronic renal failure . *Kidney Int* 1994; 45:890-896.

Hernando L, Aljama P, Arias M, et al: *Nefrología clínica*. Ed Panamericana. 708.2003.

Hörl WH: Atherosclerosis and uremic retention solutes. *Kidney Int* 2004; 66:1719-1731.

House AA, Wells GA, Donnelly JG, et al: Randomized trial of high-flux vs low-flux haemodialysis: effects on homocysteine and lipids. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1029-1034.

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

Hultberg B, Anderson A, Stener G: Plasma homocysteine in renal failure. *Clin Nephrol* 1993; 40: 230-235.

Hyman JB, Epstein FH. A study of the correlation between roetgenographic and post-mortem calcifications of the aorta. *Am Heart J* 1954; 47:540-543.

Ihle BU, Becker GJ, Whitworth JA, et al: The effect of protein restriction on the progression of renal ionsuficiency. *N Engl J Med* 1989; 321:1773-1777.

Ikizler TA., Wingard RL, Harvell J, et al: Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic haemodialysis patients: a prospective study. *Kidney Int* 1999; 55:1945-1951.

Iseki K, Kawazoe N, Osawa A, et al:Survival analysis of dialysis patients in Okinawa, Japan (1971-1990). *Kidney Int* 1993; 43: 404-409.

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

Jansen MAM, Korevaar JC, Dekker FW, et al: Renal function and nutritional status at the start of chronic dialysis treatment. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:157-163.

Johansen K.L, Chertow G.M: Physical activity levels in patients on hemodialysis and healthy sedentary controls. *Kidney Int* 2000; 57:2564-2570.

Jungers P, Massy ZA, Nguyen-Khoa T,et al: Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in prediálisis chronic renal failure

patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2597-2602.

Jungers P, Massy ZA, Nguyen-Khoa T, et al: Incidence of atherosclerotic arterial occlusive accidents in predialysis and dialysis patients: a multicentric study in the Ile de France district. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 898-902.

Kalantar ZK, Kleiner M, Dunn 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(2): 263-7272.

Kalantar ZK. Causes and consequences of reverse epidemiology of body mass index in dialysis patients. *J Ren Nutr* 2005; 15 (1): 142-7.

Kalantar ZK, 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 (6):1318-1320.

Kalantar ZK, Block G, Humphreys MH, et al: Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63: 793-808.

Kalantar K, Kopple J, Humphreys M, et al: Comparing outcome predictability of markers of malnutrition-inflammation complex syndrome in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1507-1519.

Kaysen GA, Rathore V, Shearar GC, et al: Mechanism of hypoalbuminemia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1995; 48: 510-516.

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

Kaysen G.A., Stevenson F.T, Depner T.A, et al: Determinants of albumin concentration in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 658-668.

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

Kaysen GA: The microinflammatory state in uremia: Causes and potential consequences. Abstract. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1549-1557.

Khan IH: Comorbidity: the major challenge for survival and quality of life in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (suppl 1) 76-79.

Kitiyakara Q, Gonin J, Massy Z: Non – traditional cardiovascular disease risk factors in end stage renal disease: oxidative stress and hyperhomocysteinemia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000; 9: 477- 487.

Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al: The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330:877-884.

Kloppenburg WD, Jong PE, Huisman RM: The contradiction of stable body mass despite low reported dietary energy intake in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 117:1628-1633.

Koch M, Kutkuhn B, Grabensee B, et al: Apolipoprotein A, fibrinogen, age, and history of stroke are predictors of death in dialyzed diabetic patients: a prospective study in 412 subets. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:2603-2611.

Kopple JD, Swenseid ME: Vitamin nutrition in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Kidney Int* 1975; 7:79-84.

Kopple J.D, Berg R, Houser H, et al: Nutritional status of patients with different levels of chronic renal failure. *Kidney Int* 1989; 36 (S 27): S 184-S194.

Kopple JD: Effect of nutrition on morbidity and mortality in maintenance dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 1002-1009.

Kopple JD, Mccollum awrd lecture, 1996: Protein-energy malnutrition in maintenance dialysis patients. *Am J. Clin Nutr* 1997; 65-1544-57.

Kopple JD, Zhu X, Lew NL, et al: Body weight-for-height relationships predict mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 56 (3):1136-48.

Kopple JD: The National Kidney Foundation K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Dietary Protein Intake for Chronic Dialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (4):S68-S73.

Kunz K, Petitjean P, Lisri M, et al: Cardiovascular morbidity and endothelial dysfunction in chronic haemodialysis patients: is homocyst(e)ine the missing link? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1934-1942.

Landi F, Onder G, Gambassi G, et al: Body mass index and mortality among hospitalizad patients. *Arch Intern Med* 2000; 160:2641-2644.

Lazarus JM.: Nutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 21:99-105.

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

Laville M, Fouque D: Nutritional aspects in hemodialysis. *Kidney Int* 2000; 76: S 133-9.

Lentz SR: Homocysteine and vascular dysfunction. *Life Sci* 1997; 61: 1205-1215.

Levey AS, Beck GJ; Caggiula AW, et al: A hypothesis for the results of the modification of Diet in Renal disease (MDRD) Study. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 253 (abstract).

Levey AS: Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: where do we start? *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (suppl 3): S5-S13.

Levey AS, Eknoyan G: cardiovascular disease in chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:828-33.

Lidner A, Charra B, Sherrard DJ, et al: Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Eng J Med* 1974; 290: 697-701.

Lindsay RM, Spanner E: A hypothesis: The protein catabolic rate is dependent upon the type and amount of treatment in dialyzed uremic patients. *Am J Kidney Dis* 1989; XIII:382-389.

Lindsay RM, Heidenheim AP, Spanner E, et al.: Adequacy of hemodialysis and nutrition- Important determinants of morbidity and mortality. *Kidney Int* 1994; 45 (S44):85-91.

Locatelli F, Alberti D, Graziani G, et al: Prospective, randomised, multicentre trial of effect of protein restriction on progression of chronic renal insufficiency. Northern Italian Cooperative Study Group. *Lancet* 1991;337:1299-1304.

Locatelli F, Mastrangel F, Redaelli B, et al: Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. *Kidney Int* 1996; 50:1293-1302.

Locatelli F, Olivares J, Walker R, et al: Novel erythropoiesis stimulating protein for treatment of anemia in chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 2001; 60: 741-747.

Locatelli F, Fouque D, Heimbürger O, et al: Nutritional status in dialysis: a European consensus. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 563-572.

Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, et al: oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1272-1280.

Locatelli F, Pozzoni P, Tentori F, et al.: Epidemiology of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ;18 (Suppl 7): S2-S9.

London GM, Drueke TB.:Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 1678-1695.

Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, Et al.: Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1918-27.

Lorenzo V, de Bonis E, Rufino MN, et al.: Caloric rather than protein deficiency predominates in stable chronic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Trasplant* 1995; 10:1885-1889.

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

Lowrie E.G, Lew NL: Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and evaluation of the death rate differences among facilities. *Am J Kid Dis* 1990; 15: 458-482.

Lucas P.A, Meadows J.H, Roberts D.E, et al: The risk and benefits of a low protein essential aminoacid ketoacid diet. *Kidney int* 1986; 29: 995-1003.

Madore F, Bridges K, Brugnara C, et al: a population study of the interplay between iron, nutrition and inflammation in erythropoiesis in haemodialysis patients. *J am Soc Nephrol* 1996; 7: 1496.

Mailloux LU, Belluci AG, Napolitano B, et al: Survival estimates for 683 patients starting dialysis from 1970 through 1989: identification of risk factors for survival. *Clinical Nephrology* 1994;42: 127-135.

Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G, et al: Hiperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61: 609-614.

Maggiore Q: Nutritional and prognostic correlates of bioimpedance indexes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996; 50: 2103-2108.

Makoff R: Vitamin replacement therapy in renal failure patients. *Miner Electrolyte Metab* 1999; 25 (4-6): 349-51.

Marcen R, Teruel JL, Angel de la cal M, et al: The impact of malnutrition in morbidity and mortality in stable haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2324-2331.

Marckmann P: Nutritional status and mortality of patients in regular dialysis therapy. *Journal of internal Medicine* 1989; 226:429-432.

Maroni BJ, Steiman T, Mitch WE: A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1985; 27:58-65.

Maroni B.j, Mitch WE, Klahr S: Requirements for protein, calories, and fat in the predialysis patient. *Nutrition and kidney*: 185,1993.

Martin Andrés, A; Luna del Castillo, SD. “Bioestadística para las ciencias de la Salud”. Ed. Norma, Madrid, 1989.

Maschio G, Oldrizzi L, Tessitore N, et al: Effects of dietary protein and phosphorus restriction on the progression of early renal failure. *Kidney Int* 1982; 22:371-376.

Maschio G, Alberti D, Janin G, et al: Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 334: 939-45.

Massy ZA. Hyperhomocysteinemia in renal failure- what are the implications? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2392-2393.

McCully KS: Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56 (1): 111-28.

McFarlane H, Ogbeide M.J, Reddy,S, et al: Biochemical assessment of protein-calorie malnutrition. *Lancet* 1969; 1: 392-394.

Memoli B, Postiglione L, Cianciaruso B, et al: Role of different dialysis membranes in the release of interleukin-6 soluble receptor in uremic patients. *Kidney int* 2000; 58: 417- 424.

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

Mezzano D, Pais EO, Aranda E, et al: Inflammation, not hiperhomocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia. *Kidney Int* 2001; 60:1844-1850.

Mitch WE: Malnutrition: a frequent misdiagnosis for hemodialysis patients. *J.Clin. Invest* 2002; 110:437-439.

Mitch WE, Remuzzi G. Diets for patients With Chronic kidney disease, still worth prescribing. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 234-237.

Morena M, Cristol JP, Bosc JY, et al: Convective and diffusive losses of vitamin C during haemodialfiltración session: a contributive factor to oxidative stress in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:422-427.

Morris ST, Jardine AG: The vascular endothelium in chronic renal failure. *J Nephrol* 2001; 13: 96-105.

Mudd SH, Levy HL, Skovy F: Disorders of transsulfuration. In: Scriver CR, Beadet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic Molecular Bases of inherited diseases*. New York, NY: McGraw-Hill Inc, 1279-1327, 1995.

Mudd SH, Uhlenhof BW, Freeman JM, et al: Homocystinuria associated with decreased methylenetetrahydrofolate reductase activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1972 31; 46 (2): 905-12.

Mustapha A, Naso A, Nahlawi M, et al: Prospective study of hiperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation* 1998; 97: 138-141.

National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative: Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis* 2000; S2 (35): S17-S140.

Nelson E.E, Hong CD, Pesce AL, et al: Antropometric norms for the dialysis population. *Am J Kidney dis* 1990 ;16:32-37.

Neyra N.R, Hakim R.M, 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): 184-90.

NYHA. The Criteria committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. Little, Brown and company, Boston: 1994.

Nishizawa Y, Shoji T, Ishimura E, et al: Paradox of risk factors for cardiovascular mortality in uremia: is a higher cholesterol level better for atherosclerosis in uremia ?. *Am J. Kidney Dis* 2001; 38 (4 Suppl 1): S4-7.

Oldrizzi L, Ruggi C, Maschio G, et al: The Verona experience on the effect of diet on progression of renal failure. *Kidney Int* 1989, 367: S103-S105.

Ooi BS, Daroczy A.F, Pollak V E: Serum transferrin levels in chronic renal failure. *Nephron* 1972; 9: 200-208.

Owen WF, Lew NL, Liu Y, et al: The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1001-1006.

Owen WF, Lowrie EG: C- reactive protein as an outcome predictor for maintenance haemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 627-636.

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

Palareti G, Coccheri S: Lowered antitrombin III activity and other clotting changes in homocystinuria: effects of a pyridoxine-folate regimen. *Haemostasis* 1989; 19 (Suppl 1): 24-28.

Parker TF, Wingard RL, Ikizler TA, et al. Effect of the membrane biocompatibility on nutritional parameters in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996; 49: 551-556.

Pecoits-Filho R, Lindholm B and Stevinkel P: The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome- the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (S11) 28-31.

Perna AF, Ingrosso D, Galletti P, et al: Membrana protein damage and methylation reactions in chronic renal failure. *Kidney Int* 1996; 50: 358-366.

Pollock CA, Ibels LS, Allen B: Nutritional markers and survival in maintenance dialysis patients. *Nephron* 1996; 74: 625-641.

Pozzoni P, Vecchio L, Pontoriero G, et al: Long-term outcome in hemodialysis: Morbidity and mortality. *J Nephrol* 2004; 17: 87-95.

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

Qureshi AR, Alvestrand A., Danielson A, et al: Factors influencing malnutrition in haemodialysis patients. A cross-sectional study. *Kidney Int* 1998; 53:773-782.

Raine AEG, Margreiter R, Brunner FP, et al: Report on management of renal failure in Europe,XXII,1991. Nephrol Dial transplant 1992; 7 (Supl.2): 7-35.

Reaich D, Mitch WE: Metabolismo proteico y nutrición. Insuficiencia renal crónica. Diálisis y trasplante renal. 2ª Ed Llach-Valderrábano.1997

Registro andaluz de pacientes renales 2003 y 2004. Registro de pacientes con Insuficiencia Renal Crónica Andalucía. Coordinación autonómica de trasplantes. Ed. Junta de Andalucía. Conserjería de Salud. Servicio Andaluz de Salud.2004.

Reyes Perez, A. “estudio longitudinal de los niveles de Zinc y Cobre en pacientes sometidos a hemodiálisis: Correlación con diversos parámetros bioquímicos”. Memoria de licenciatura. Universidad de Granada, 2001.

Richard MJ, Arnau J, Jurkovitz C, et al: Trace elements and lipid peroxidation abnormalities in patients with chronic renal failure. Nephron 1991; 57:10-15.

Riella MC.: Malnutrition in dialysis: Malnourishment or uremic inflammatory response? Kidney Int 2000; 57: 1211-1232.

Rocco MV, Paranandi L, Jerrilynn D, et al: Nutritional Status in the HEMO Study Cohort at Baseline. Am J Kidney Dis 2002; 39, 2: 245-256.

Rodgers GM, Kane WH: activation of endogenous factor V by a homocysteine-induced vascular endothelial cell activator. J Clin Invest 1986; 75: 1909-1916.

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

Rodger RSC, Sheldon WL, Watson MJ, et al: Zinc deficiency and hyperprolactinaemia are not reversible causes of sexual dysfunction un uraemia. *Nephrol Dial Trasplant* 1989;4:888-892.

Rodgers GM, Conn MT: homocysteine, an atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cells. *Blood* 1990; 75:890-895.

Roob JM, Rabold T, Hayn M, et al: Ex vivo low-density lipoprotein oxidizability and in vivo lipid peroxidation in patients on CAPD. *Kidney Int* 2001; 59 (supl. 78): S128-S136.

Ross R: Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.

Salahudeen A.K, Fleischmann E.H, Bower J.D: impact of lower delivered Kt/V on the survival of overweight patients on hemodialysis. *Kidney Int* 56 1999; (6): 2254-9.

Santoro A, Manzini E: Cardiac effects of chronic inflammation in diálisis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (suppl 8): 10-15.

Sarnak MJ, Levey AS: Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis*, 2000; 35: S117-S131.

Schaefer RM, Teschner M and Kosch M: Folate metabolism in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (suppl 5): 24-27.

Schindler R, Boenisch O, Fischer C, et al: Efecct of the haemodialysis membrane on the inflammatory reaction in vivo. *Clin Nephrol* 2000; 53:452- 459.

Schoenfeld PY, Henry RR, Laird NM, et al: Assessment of nutritional status of the National Cooperative Dialysis Study population. *Kidney Int* 1983; 23:S80-S88.

Schomig M, Eisenhardt A, Ritz E: The microinflammatory state of uremia. *Blood purify* 2000; 18: 327-332.

Schulman G. Himmelfarb J. Brenner & Rector`s The Kidney. Elsevier Science. 2005.

Schwedler S, Schinzel R, Vaith P, et al: Inflammation and advanced glycation end products in uremia: simple coexistence, potentiation or casual relationship? *Kidney Int* 2001; 59 (suppl78): S32-S36.

Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, et al: Relationship between plasma homocysteine and vitamin status in the Framingham study population. Impact of folic acid fortification. *Public Health Rev* 2000; (1-4): 117-45.

Sirrs S, Duncan L, Djurdjev O, et al: Homocyst(e)ine and vascular access complications in haemodialysis patients: Insights into a complex metabolic relationship. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 738-743.

Spence D, Cordy P, Kortas C, et al: Effect of Usual Doses of folate supplementation on elevated plasma homocysteine in hemodialysis patients: no difference between 1 and 5 mg Daily. *Am J Nephrol* 1999; 19: 405-410.

Stam F, Van Guldener C, Ter Wee PM, et al: Effect of folic acid on methionine and hpmocysteine metabolism in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2005; 67 (1): 259-264.

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

Stenvinkel P, Holmberg I, Heimbürger O, et al: A study of plasmalogen as an index of oxidative stress in patients with chronic renal failure: Evidence of increased oxidative stress in malnourished patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 13:2494-2600.

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

Stenvinkel P, Heimbürger O, Jogestrand O, et al: Does persistent infection with chlamydia pneumoniae increase the risk of atherosclerosis in chronic renal failure? *Kidney Int* 1999; 55: 2531-2532.

Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, et al: Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 953-960.

Stenvinkel P: Inflammation in end-stage renal failure: could it be treated. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 Suppl 8:33-8.

Suliman ME, Anderstam B, Lindholm B, et al: Total, free and protein-bound sulfur amino acids in uremia patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2332-2338.

Suliman ME, Divino Filho JC, Barani P, et al: Effects of high-dose folic acid and pyridoxine on plasma and erythrocyte sulfur amino acids in hemodialysis patients. *J. Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1287-1296.

Suliman ME, Qureshi AR, Bárány P, et al: Hiperhomocysteinemia, nutritional status, and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57:1727-1735.

Suliman ME, Stevinkel P, Barany P, et al. Hyperhomocysteinemia and its relationship to cardiovascular disease in ESRD: influence of hypoalbuminemia, malnutrition, inflammation, and diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 2003;41 3S1: S89-95.

Tarng DC, Wei YH, Huang TP, et al: Intravenous ascorbic acid as an adjuvant therapy for recombinant erythropoietin in hemodialysis patients with hyperferritinemia. *Kidney Int* 1999; 55: 2477-2486.

Tattersall J, Greenwood R, Farrington K: Urea kinetics and when to commence dialysis. *Am J. Nephrol.* 1995;10 (2):258-62.

Thambyrajah J, Landray MJ, McGlynn FJ, et al: Does folic acid decrease plasma homocysteine and improve endothelial function in patients with predialysis renal failure? *Circulation* 2000; 22: 102: 871-875.

Thunberg BJ, Swamy A.P, Cestero R.V: cross-sectional and longitudinal nutritional measurements in maintenance hemodialysis patients. *Am J. Clin Nutr* 1981; 34: 2005-2012.

Tremblay R, Bonnardeaux A, Geadah D, et al: Hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients: Effects of 12-month supplementation with hydrosoluble vitamins. *Kidney Int* 2000; 58 (2): 851-8.

Tielemans C, Husson C, Schurmans T, et al: Effects of ultrapure and non sterile dialysate on the inflammatory response during in vitro hemodialysis. *Kidney Int* 1996; 49:236-243.

Timini FK, Ting HH, Boles KS, et al: Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilatation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Am Coll Cardiol* 1998; 31: 552-557.

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

Ting HH, Timini FK, Boles, et al: Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilatation in patients with non- insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1996; 97: 22-28.

Torzewski J, Torzewski M, Bowyr DE, et al: C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima or early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 1998; 18:1386-1392.

Touam M, Zingraff J, Jungers P, et al: Effective correction of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients by intravenous folinic acid and pyridoxine therapy. *Kidney Int* 1999; 56: 2292-2296.

Tremblay R, Bonnardeaux A, Geadah D, et al : hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients, effects of 12-month supplementation with hydrosoluble vitamins. *Kidney Int* 2000; 58 : 851-858.

Trimarchi H, Schiel A, Freixas E, et al: Randomized Trial of methylcobalamin and folate effects on homocysteine in hemodialysis patients. *Nephrol* 2002; 91: 58-63.

Ubbink JB, Hayward vermask WJ, Van der Merwe A, et al: the effect of blood sample aging and food consumption on plasma total homocysteine levels. *Clin Chem Acta* 1992; 207:119-128.

Upchurch GRJ, Welch GN, Fabian AJ, et al: Homocysteine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. *J. Biol chem* 1997;272:1012-1017.

Uribari J, Leibowitz J, Dimano F: Caloric intake in a group of peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:1019-1022.

USRDS US Renal Data System 1999: Annual Data report. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and digestive and Kidney Diseases. Bethesda,MD.

Van Guldener C, Janssen MJ, Lambert, et al: No change in impaired endothelial function after long-term folic acid therapy of hyperhomocysteinemia in haemodialysis patients: *Nefrol Dial Transplant* 1998; 13: 106-112.

Van Guldener C, Janssen MJ, Lambert J, et al: Folic acid treatment of hyperhomocysteinemia in peritoneal dialysis patients. No change in endothelial function after long-term therapy. *Perit Dial transplant* 1998; 18: 282-289.

Van Guldener C, Stehouwer CDA: Hyperhomocysteinemia, vascular pathology, and endothelial dysfunction. *Sem Thromb Haemost* 2000; 26: 281-289.

Van Guldener C: Homocysteine and the kidney. *Kidney Int* 2005; 6 (1): 23-26.

Van Tellingen A, Grooteman MP, Bartels PC, et al: Long-term reduction of plasma homocysteine levels by super-flux dialyzers in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 59: 342-347.

Veselá E, Racek J, Jankovych V, et al: Effect of L-carnitine supplementation in Hemodialysis Patients. *Nephron* 2001; 88: 218-223.

Vychytil A, Fodinger M, Wolf G, et al: Major determinants of hyperhomocysteinemia in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 1998; 53 (6):1775-82.

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

Volpato S, Romagnini F, Soattin L, et al: Body mass index, body cell mass, and 4-year all-cause mortality risk in older nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:886-91.

Wanner C, Zimmermann J, Quasching T, et al: Inflammation, dyslipemia and vascular risk factors in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 52 Suppl 62: S53- S55.

Wanner C, Quasching T: Dyslipidemia and renal disease: pathogenesis and clinical consequences. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 195-20.

Wanner C, Metzger T: C- reactive protein a marker for all-cause and cardiovascular mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Trasplant* 2002; 17 Suppl 8: 29-32.

Waterlow, J.C.: the assessment of protein nutrition and metabolism in the whole animal with special reference to man. *Mammalian Protein Metabolism*. Edited by Munro hHN, New York, Academic Press, 1969.

Werb R, Clark WF, Lindsay RM, et al: Serum vitamin A levels and associated abnormalities in patients on regular dialysis treatments. *Clin Nephrol* 1979; 12:63-68.

Welch GN, Loscalzo J: homocysteine and atherosclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1042-1050.

Wheeler DC: Cardiovascular disease in patients with chronic renal failure. *Lancet* 1996; 348: 1674-1683.

Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, 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.

Wiley VC, Dudman NPB, Wicken DEL: Free and proin-bound homocysteine and cysteine in cystathionine b-synthase deficiency: interrelations during short and long-term changes in plasma concentrations. *Metabolism* 1989; 38:734-749.

Wrone E, Zehnder J, Hornberger J, et al: An MTHFR variant, homocysteine, and cardiovascular comorbidity in renal disease. *Kidney Int* 2001; 60: 1106-1113.

Wybe D, Kloppenburg P, Huisman M: The contradiction of stable body mass despite low reported dietary energy intake in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1628-1633.

Yago A, Shemin D, Hsu N, et al: Rapid communication: L- folinic acid versus folic acid for the treatment of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 59 (1): 324-7.

Yeun J.Y, Kaysen G.A: Factors influencing serum albumin in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (6 Suppl 4): S118-25.

Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, et al: C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 469- 476.

Zalba G, San José G, Moreno MU, et al: Papel del anión superóxido en la fisiopatología de las enfermedades vasculares. *Nefrología Vol XXIII sup 14*: 13-20, 2003.

Evolución nutricional. Hiperhomocisteinemia.

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

Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G: Atherosclerosis in diálisis patients: does *Chlamydia pneumoniae* infection contribute to cardiovascular damage? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (suppl8): 25-28.

Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, et al: C- Reactive protein and atherosclerosis in diálisis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2710-2711.