

UNIVERSIDAD DE GRANADA



FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

***“ESTUDIO MICROANALÍTICO COMPARATIVO DEL
CONTENIDO DE LOS BIOELEMENTOS
SECUNDARIOS EN PELOS Y UÑAS DE PACIENTES
CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EN
PREDIÁLISIS Y HEMODIÁLISIS”***

María Peña Ortega

GRANADA 2008

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: María Peña Ortega
D.L.: GR.1775-2008
ISBN: 978-84-691-5469-4

TESIS DOCTORAL

***“ESTUDIO MICROANALÍTICO COMPARATIVO DEL
CONTENIDO DE LOS BIOELEMENTOS SECUNDARIOS EN
PELOS Y UÑAS DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA
RENAL CRÓNICA EN PREDIÁLISIS Y HEMODIÁLISIS”***

**Memoria que presenta MARÍA PEÑA ORTEGA,
Licenciada en Medicina y Cirugía para optar al
Grado de Doctor en Medicina
por la Universidad de Granada**

GRANADA 2.008

A María, mi esperanza
A José Luis, mi gran amor
A mis padres, mi ejemplo
A Rosa, mi estímulo

“Not everything that counts can be counted, and not everything that can be counted, counts.” (A. Einstein)

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. D. Pascual Vicente Crespo Ferrer, Catedrático del Departamento de Histología de la Universidad de Granada

CERTIFICA

que **D^a María Peña Ortega**, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado su Trabajo de Investigación para la confección de la Memoria de TESIS DOCTORAL, bajo mi dirección sobre el tema: ***“Estudio microanalítico comparativo del contenido de los bioelementos secundarios en pelos y uñas de pacientes con insuficiencia renal crónica en prediálisis y hemodiálisis”***, la que ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo sido leída y revisada la presente y estando conforme con su presentación para ser juzgada.

Granada, Mayo de 2008

D. Pascual Vicente Crespo Ferrer

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA

Profa. Dra. D^a Rosa M^a Ortega del Olmo, Profesora Titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Granada,

CERTIFICA

que **D^a María Peña Ortega**, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado su Trabajo de Investigación para la confección de la Memoria de TESIS DOCTORAL, bajo mi dirección sobre el tema: ***“Estudio microanalítico comparativo del contenido de los bioelementos secundarios en pelos y uñas de pacientes con insuficiencia renal crónica en prediálisis y hemodiálisis”***, la que ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo sido leída y revisada la presente y estando conforme con su presentación para ser juzgada.

Granada, Mayo de 2008

D^a Rosa M^a Ortega del Olmo

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. D. Sebastián Cerezo Morales, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Granada,

CERTIFICA

que **D^a María Peña Ortega**, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado su Trabajo de Investigación para la confección de la Memoria de TESIS DOCTORAL, bajo mi dirección sobre el tema: ***“Estudio microanalítico comparativo del contenido de los bioelementos secundarios en pelos y uñas de pacientes con insuficiencia renal crónica en prediálisis y hemodiálisis”***, la que ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo sido leída y revisada la presente y estando conforme con su presentación para ser juzgada.

Granada, Mayo de 2008

D. Sebastián Cerezo Morales

AGRADECIMIENTOS

Al concluir este trabajo, realizado con gran esfuerzo, dedicación e ilusión, doy mi sincero agradecimiento a las personas sin cuya ayuda no hubiera sido posible:

Al Dr. D. Pascual Vicente Crespo Ferrer, Catedrático del Departamento de Histología de la Universidad de Granada, que me ha prestado su apoyo, su escaso tiempo, así como aliento y cercanía en momentos de desánimo. Me brindó la oportunidad de trabajar con él en su departamento, poniendo a mi servicio todos los medios materiales y humanos y haciéndome sentir una más del equipo.

Al Dr. D. Sebastián Cerezo Morales, Profesor Titular y Jefe del Servicio de Nefrología del Hospital Universitario "S. Cecilio" de Granada, por su inestimable colaboración, a quien debo en gran medida, poder disfrutar de mi trabajo ejerciendo la Nefrología en esta ciudad.

A la Dra. D^a Rosa M^a Ortega del Olmo, Profesora Titular de Dermatología de la Universidad de Granada y mi madre. Gracias por haber dado luz a este proyecto de principio a fin. Por haber creído en él sin reservas habiendo sido su motor y el mío. Gracias por su ejemplo de dedicación y de entrega y por haberme enseñado con su vida que, a través del esfuerzo, el trabajo y la honradez, se consiguen las metas más nobles.

Al Dr. D. Javier Cañizares García, Profesor Titular del Departamento de Histología de la Universidad de Granada, por el que siento un gran cariño. Gracias por haberme allanado el camino, por su disponibilidad, por su tiempo, por haber compartido conmigo sus conocimientos y por haberme enseñado a trabajar con el microscopio electrónico, acercándome al difícil mundo del microanálisis. Y también por haber aportado la visión más realista y objetiva en las fases más duras de este proyecto.

A la Dra. D^a. Teresa Miranda León, Profesora Titular del Departamento de Estadística e Investigación Operativa de la Universidad de Granada, por haber colaborado en la realización de los estudios estadísticos, contribuyendo generosamente con sus expertos consejos a la mejor comprensión de los resultados del estudio.

A la Dra. D^a Teresa Ortiz Gómez, Catedrática de Historia de la Medicina de la Universidad de Granada, a la que admiro y guardo tanto cariño, por su importante asesoramiento con la bibliografía de la presente tesis.

Al Dr. D. Vicente Delgado Florencio, Profesor Titular de Dermatología de la Universidad de Granada, al que tanto aprecio, por haber compartido conmigo sus conocimientos sobre la uña y por su generosa disposición.

A M^a Ángeles Robles Vizcaíno, Técnico de laboratorio del Departamento de Histología de la Universidad de Granada, que ha colaborado en este trabajo procesando las muestras y enseñándome las técnicas y el manejo del instrumental de laboratorio precisas, dedicándome su tiempo amablemente y contagiando su optimismo.

Al profesorado y todo el personal del Departamento de Histología de la Universidad de Granada por su acogida, sus palabras amables y su aliento, sobre todo en las largas tardes pasadas junto al microscopio.

Al Servicio de Nefrología del Hospital Universitario “S. Cecilio” de Granada en su conjunto y en especial al personal de enfermería que colaboró en la toma de muestras en las distintas fases del estudio.

A todos los pacientes que me han brindado su confianza participando en este estudio. Y a los voluntarios desinteresados que accedieron a formar parte del mismo.

A mi padre, que me enseñó, entre tantas lecciones vitales, el método científico, inculcándome la inquietud por la búsqueda del rigor en su uso y por su insistencia en la utilización de las mejores y más adecuadas herramientas. Gracias por sus aportaciones en la forma y en el fondo a este trabajo y por su tiempo, enorme ánimo y apoyo.

A mi marido, que siempre me animó con este proyecto y en quien he encontrado todo el apoyo y comprensión. Gracias por su ayuda en las tareas informáticas y por su infinita paciencia y estímulo.

A mi hermana que, con su frescura y alegría me ha aportado el humor y el ánimo imprescindibles en el proceso de este trabajo.

A mis abuelos, que sé que están conmigo y a Carlos García Hirschfeld, que me sugiere el camino de “ser persona para llegar a serlo”.

En esta Tesis se encuentran algunos nexos entre la Nefrología, la Dermatología y la Química, por lo que es un guiño a mi vida y a mis padres.

▪ ÍNDICE GENERAL	I
▪ ÍNDICE de TABLAS y FIGURAS	IV
▪ ABREVIATURAS	VI

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN	<u>Pág.</u>
1.1. Enfermedad renal crónica (ERC)	3
1.1.1. Definición de la ERC	
1.1.2. Fisiopatología de la ERC	
1.1.3. Causas de la ERC	
1.1.4. Estimación de la función renal	
1.1.5. Clasificación de la ERC	
1.1.6. Epidemiología	
1.1.7. Manifestaciones clínicas	
1.2. Manifestaciones cutáneas de la ERC	19
1.3. Bioelementos y Oligoelementos	26
1.4. Pelo	52
1.4.1. Histología del pelo	
1.4.2. Composición química del pelo	
1.4.3. Oligoelementos en el pelo	
1.4.4. Crecimiento y propiedades del pelo	
1.5. Uña	81
1.5.1. Histología de la uña	
1.5.2. Composición química de la uña	
1.5.3. Oligoelementos en la uña	
1.5.4. Crecimiento y propiedades de la uña	

1.6. Tratamiento sustitutivo de la función renal	104
1.6.1. Concepto y fundamentos físico-químicos de la diálisis	
1.6.2. Hemodiálisis	
1.6.3. Tipos de técnicas	
1.6.4. Líquidos de diálisis	
1.6.4.1. Composición	
1.6.4.2. Control de calidad	
1.7. Aplicación del microanálisis por energía dispersiva de Rayos X	115
1.7.1. Bases físicas	
2. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO	125
3. OBJETIVOS	129
3.1. Objetivo general	
3.2. Objetivos específicos	
4. PACIENTES, MATERIAL y MÉTODOS	
4.1. Características de los grupos de pacientes	133
4.1.1. Grupo de prediálisis	
4.1.2. Grupo de hemodiálisis	
4.1.3. Grupo de control	
4.2. Toma de muestras	136
4.3. Material e instrumental	137
4.3.1. Montaje y recubrimiento de las muestras	

4.4. Instrumentación y parámetros analíticos	139
4.4.1. Microscopio electrónico de barrido y detectores	
4.4.2. Observación de las muestras	
4.4.3. Parámetros analíticos	
4.5. Soporte informático y análisis estadístico	141
5. RESULTADOS	
5.1. Estadística descriptiva	145
5.2. Resultados de las comparaciones	149
5.3. Estudio de las correlaciones entre las variables de cada grupo	156
5.3.1. Grupo de hemodiálisis	
5.3.2. Grupo de prediálisis	
5.3.3. Grupo de control	
5.4. Comparación dentro de cada grupo entre sexos	163
5.4.1. Grupo de hemodiálisis	
5.4.2. Grupo de prediálisis	
5.4.3. Grupo de control	
5.5. Análisis de la varianza invariante con los dos factores grupo y sexo	168
6. DISCUSIÓN	177
7. CONCLUSIONES	221
8. BIBLIOGRAFÍA	227

ÍNDICE de TABLAS y FIGURAS

1. TABLAS	<i>Pág.</i>
▪ Tabla 1 : Causas de IRC	6
▪ Tabla 2 : Clasificación de la ERC	8
▪ Tabla 3 : Formas de presentación clínica de la ERC	10
▪ Tabla 4 : Distribución de pacientes al inicio tto renal sustitutivo	10
▪ Tabla 5 : Incidencia TRS	11
▪ Tabla 6 : Síntomas de la Insuficiencia renal crónica (IRC)	16
▪ Tabla 7 : Manifestac. clínicas por órganos y aparatos de IRC	17/18
▪ Tabla 8 : Afecciones renales y alteraciones ungueales	21
▪ Tabla 9 : Mecanismos y etiología de las alteraciones ungueales	22
▪ Tabla 10 : Síndromes renocutáneos	24
▪ Tabla 11 : Datos de los bioelementos	29 a 33
▪ Tabla 12 : Necesidades de Na y K en adultos	36
▪ Tabla 13: Aminoácidos del pelo	62
▪ Tabla 14 : Contenido elemental de la raíz y del tallo piloso	67
▪ Tabla 15 : Oligoelementos en el pelo	72
▪ Tabla 16 : Histoquímica de la uña	95
▪ Tabla 17 : Oligoelementos en la uña	99
▪ Tabla 18 : Crecimiento de la uña según situaciones fisiológicas ó patológicas	102
▪ Tabla 19 : Análisis descriptivo de las variables analizadas (<i>PELO</i>)	145
▪ Tabla 20 : Análisis descriptivo de las variables analizadas (<i>UÑA</i>)	146
▪ Tabla 21 : Prueba de homogeneidad de varianzas	147
▪ Tabla 22 : ANOVA	148
▪ Tabla 23 : Correlaciones (r) con mayor significación (P<0,01) (Grupo de hemodiálisis)	159

▪ Tabla 24 : Correlaciones (r) con mayor significación (P<0,01) (Grupo de prediálisis)	161
▪ Tabla 25 : Correlaciones (r) con mayor significación (P<0,01) (Grupo de control)	163
▪ Tabla 26 : Estadística descriptiva de cada parámetro por sexos (Grupo de hemodiálisis)	164
▪ Tabla 27 : Estadística descriptiva de cada parámetro por sexos (Grupo de prediálisis)	165
▪ Tabla 28 : Estadística descriptiva de cada parámetro por sexos (Grupo de control)	167
▪ Tabla 29 : Factores inter-sujetos	168
▪ Tabla 30 : Pruebas de los efectos inter-sujetos	169

2. FIGURAS

▪ Figura 1: Radios iónicos	29
▪ Figura 2: Capas del pelo. Corte longitudinal tallo y raíz	54
▪ Figura 3: Pelo al Microscopio Electrónico	55
▪ Figura 4: Capas del pelo. Corte transversal	56
▪ Figura 5: Ciclo folicular	76
▪ Figura 6: Uña al Microscopio Electrónico	82
▪ Figura 7: Esquema de las partes de la uña	87
▪ Figura 8: Esquema de la uña lateral y seccionado	90
▪ Figura 9: Representación de la generación de rayos X	119
▪ Figura 10: Espectro del pelo de paciente con ERCA en Hemodiálisis	120
▪ Figura 11: Espectro de la uña de un miembro del grupo control	121
▪ Figura 12: Microscopio Electrónico de Barrido Philips XL-30	137
▪ Figura 13: Muestra de pelo y uña montada y recubierta	138

ABREVIATURAS

- **A:** Peso atómico
- **AAMI:** “Association for Advancement of Medical Instrumentation”: (Asociación para el Avance de la Instrumentación Médica)
- **IAAN ó INNA:** Análisis por activación del neutrón
- **AAS:** Espectrometría de absorción atómica
- **ADN:** Ácido desoxirribonucleico
- **AFB:** “Acetate free biofiltration”: (Biofiltración sin acetato)
- **AINE:** Antiinflamatorios no esteroideos
- **ANOVA:** Análisis de la varianza
- **ARN:** Ácido ribonucleico
- **at:** Atmósfera
- **ATP:** Adenosin trifosfato
- **CCr:** Aclaramiento de creatinina
- **ClH:** Cloruro de hidrógeno (en disolución, Ácido clorhídrico)
- **cm:** Centímetro
- **cm³:** Centímetro cúbico
- **CO₃H⁻:** Ión bicarbonato
- **CUF:** Coeficiente de ultrafiltración
- **DP:** Diálisis Peritoneal
- **EAA** Espectrometría de absorción atómica
- **EC:** Extracelular

- **EDX:** Análisis por energía dispersiva de RX
- **Electronegativ:** Electronegatividad
- **EPA:** “US Environmental Protection Agency”: (Agencia Estadounidense de Protección del Medio Ambiente)
- **EPO:** Eritropoyetina recombinante humana
- **EPXMA:** Microanálisis por energía dispersiva de rayos X
- **ERC:** Enfermedad Renal Crónica
- **ERCA:** Enfermedad Renal Crónica Avanzada
- **eV:** Electrón-voltio
- **EXIP:** Análisis de la emisión de RX inducida por partículas
- **F:** Estadístico de contraste. (F de Snedecor)
- **F_{exp}:** F de Snedecor experimental
- **FRA:** Fracaso Renal Agudo
- **FRX:** Análisis de fluorescencia de Rayos X
- **FSH:** Hormona estimulante del folículo
- **g:** Gramo
- **GFR:** “Glomerular Filtration Rate”: (Tasa de filtrado Glomerular)
- **GH:** Hormona del crecimiento
- **gl:** Grados de libertad
- **h:** Hora
- **HD:** Hemodiálisis
- **HDL-Colesterol:** “High density lipoprotein-cholesterol”: (Colesterol-lipoproteína de alta densidad)

- **HTA:** Hipertensión Arterial
- **IAEA:** “Internacional Atomic Energy Agency”: (Agencia Internacional de la Energía Atómica)
- **IC:** Intracelular
- **I. C.:** Intervalo de Confianza
- **ICAM:** “Intercellular adhesion molecule”: (Molécula de adhesión intercelular)
- **IECA:** Inhibidores de la enzima de conversión de Angiotensina
- **IgA:** Inmunoglobulina A
- **INNA ó AAN:** Análisis por activación del neutrón
- **IOM:** “Institute of Medicine”: (Instituto de Medicina)
- **IRC:** Insuficiencia Renal Crónica
- **IRCT:** Insuficiencia Renal Crónica Terminal
- **K/DOQI:** “Clinical Practise guidelines for Chronic Kidney Disease de la Nacional Kidney Foundation”: (Guías para la práctica clínica para la enfermedad renal crónica de la Fundación Nacional Renal)
- **Kg:** Kilogramo
- **Kt/V:** Nomenclatura aceptada para dosis de diálisis: (“K” representa aclaramiento de urea; “t” tiempo, y “V” volumen de distribución para urea)
- **kV:** Kilovoltio
- **LD:** Líquido de diálisis
- **LDL-Colesterol:** “Low density lipoprotein-cholesterol”: (Colesterol-lipoproteína de baja densidad)
- **LH:** Hormona luteinizante
- **Lim inf:** Límite inferior

- **Lim sup:** Límite superior
- **m:** Metro
- **MDRD:** “Modification of Diet in Renal Disease”: (Modificación de la dieta en la enfermedad renal)
- **ME:** Microscopio Electrónico
- **mEq/l:** Miliequivalentes/litro
- **mg:** Miligramo
- **min:** Minuto
- **ml:** Mililitro
- **mm:** Milímetro
- **mmHg:** Milímetros de mercurio
- **mmol:** Milimol
- **mosm:** Miliosmol
- **m²:** Metro cuadrado
- **N:** Tamaño muestral
- **Nº:** Número
- **O₂:** Oxígeno molecular
- **P:** Nivel de significación
- **Pac:** Pacientes
- **PCR:** “Protein Chain Reaction”: (Reacción en cadena de Proteína)
- **PFD:** “Paired filtration dialysis”: (Diálisis con filtración “emparejada”)
- **pg:** Picogramos

- **Pi:** Fosfato inorgánico
- **PKC:** Proteína quinasa C
- **pm:** Picometros
- **pmp:** Pacientes por millón de población
- **PO₄³⁻** Ión fosfato
- **ppm:** Partes por millón
- **PTH:** Parathormona
- **Qb:** Flujo de la línea arterial
- **r:** Coeficiente de correlación
- **RDA:** “Recommended Dietary Allowanced”: (Ingesta Diaria Recomendada)
- **s:** Segundo
- **SCMK:** S-carboximetil querateínas
- **SCMKA:** S-carboximetil querateínas de bajo contenido en Azufre
- **SCMKB:** S-carboximetil querateínas de alto contenido en Azufre
- **SEN:** Sociedad Española de Nefrología
- **SEM:** Microscopio electrónico de barrido
- **spc:** Espécimen
- **SPSS:** “Statistical Package for Social Sciences”: (Paquete estadístico para ciencias sociales)
- **std:** Estándar
- **TRH:** Protirelina

- **TRS:** Tratamiento Renal Sustitutivo
- **TSH:** Tirotropina
- **TX:** Trasplante
- **T3:** Triyodotironina
- **Tto:** Tratamiento
- **T4:** Tiroxina
- **UF:** Ultrafiltración
- **uma:** Unidad de masa atómica
- **UVA:** Ultravioleta A
- **UVB:** Ultravioleta B
- **XDE:** Análisis de Rayos X de dispersión de energía
- **XDLO:** Análisis de R X de dispersión de longitudes de onda
- **Z:** Número atómico
- **µg:** Microgramos
- **°C:** Grados Centígrados
- **°K:** Grados Kelvin

Símbolo y número atómico de elementos de los seis primeros periodos						
Cs 55 CESIO	Rb 37 RUBIDIO	K 19 POTASIO	Na 11 SODIO	Li 3 LITIO	H 1 HIDRÓGENO	
Ba 56 BARIO	Sr 38 ESTRONCIO	Ca 20 CALCIO	Mg 12 MAGNESIO	Be 4 BERILIO		
La 57 LANTANO	Y 39 YTRIO	Sc 21 ESCANDIO				
Hf 72 HAFNIO	Zr 40 CIRCONIO	Ti 22 TITANIO				
Ta 73 Tántalo	Nb 41 NIOBIO	V 23 VANADIO				
W 74 WOLFRAMIO	Mo 42 MOLIBDENO	Cr 24 CROMO				
Re 75 RENHIO	Tc 43 TECHNECIO	Mn 25 MANGANESO				
Os 76 OSMIO	Ru 44 RUTENIO	Fe 26 HIERRO				
Ir 77 IRIDIO	Rh 45 RODIO	Co 27 COBALTO				
Pt 78 PLATINO	Pd 46 PALADIO	Ni 28 NIQUEL				
Au 79 ORO	Ag 47 PLATA	Cu 29 COBRE				
Hg 80 MERCURIO	Cd 48 CADMIO	Zn 30 CINC				
Tl 81 THALIO	In 49 INDIO	Ga 31 GALIO	Al 13 ALUMINIO	B 5 BORO		
Pb 82 PLOMO	Sn 50 ESTAÑO	Ge 32 GERMANIO	Si 14 SILICIO	C 6 CARBONO		
Bi 83 BISMUTO	Sb 51 ANTIMONIO	As 33 ARSENICO	P 15 FOSFORO	N 7 NITRÓGENO		
Po 84 POLONIO	Te 52 TELURO	Se 34 SELENIO	S 16 AZUFRE	O 8 OXÍGENO		
At 85 ASTATOO	I 53 YODO	Br 35 BROMO	Cl 17 CLORO	F 9 FLÚOR		
Rn 86 RADON	Xe 54 XENON	Kr 36 KRIPTÓN	Ar 18 ARGÓN	Ne 10 NEÓN	He 2 HELIO	

1. I N T R O D U C C I Ó N

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Enfermedad renal crónica (ERC)

1.1.1. Definición de la ERC

La Enfermedad Renal Crónica es "la alteración estructural o funcional renal, con o sin descenso del índice de filtración glomerular (GFR) ($< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) y proteinuria, o con descenso del GFR pero sin otra evidencia de alteración renal, persistente más de tres meses y que no precisa depuración extrarenal" (K/DOQI, 2002).

La manifestación más avanzada de la ERC es la Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT) subsidiaria de tratamiento sustitutivo mediante depuración extrarenal o trasplante.

La insuficiencia renal crónica (IRC) se traduce en la pérdida gradual y progresiva de la capacidad renal de excretar desechos nitrogenados, de concentrar la orina y de mantener la homeostasis del medio interno.

1.1.2. Fisiopatología de la ERC

Las funciones renales son:

- a) Depurar sustancias tóxicas de la sangre procedentes del catabolismo y de la dieta
- b) Mantener un balance hidro-electrolítico y del equilibrio ácido-base constante

- c) Es el órgano diana de numerosas funciones endocrinas:
- Secreción de eritropoyetina que estimula la formación de hematíes en la médula ósea
 - Hidroxilación de la 25-OH D₃ para pasar a 1-25(OH)₂ D₃, que es la hormona funcional
 - Participación en el control de la tensión arterial a través de la secreción de renina y angiotensina II, estimulando la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal, formando el eje renina-angiotensina-aldosterona
 - Sintetizar prostaglandinas y productos del sistema caliceína-quinina que participan en el control de la tensión arterial y de la excreción renal de sodio.

En la IRC todos estos mecanismos funcionales fallan de forma paulatina y progresiva, aunque se generan mecanismos compensatorios y de adaptación que permiten un estado de salud aceptable hasta que el filtrado glomerular se sitúa entre 10-15ml/min. Los cambios en el organismo incluyen trastornos en la composición de los líquidos corporales, alteración de las funciones endocrinas, y cambios a nivel cardio-vascular. Así, la urea y la creatinina, que son básicamente eliminados por filtración glomerular, son retenidos en la sangre. Cuando el filtrado glomerular disminuye a menos del 25%, otros solutos que normalmente son filtrados, reabsorbidos ó segregados por el riñón, también quedan retenidos en distintas estructuras corporales (fosfatos, sulfatos y uratos) y, al final cuando la enfermedad renal está muy avanzada se acumulan ácidos orgánicos, compuestos fenólicos, indoles, guanidinas y algunos péptidos (Klahr, 1999).

1.1.3. Causas de la ERC

La naturaleza progresiva de la IRC radica en que la función renal se reduce debido a una pérdida de nefronas inducida por diversas causas (véase, **Tabla 1**). Las nefronas supervivientes experimentan modificaciones a medida que el riñón intenta adaptarse a dicha reducción nefronal. El filtrado glomerular de cada nefrona remanente aumenta, provocando hiperfiltración e hipertrofia glomerular, así como modificaciones de la función tubular. Así, la IRC es siempre una enfermedad progresiva.

TABLA 1: Causas de IRC

<u>Enfermedades renales primarias</u>	➤ Glomerulonefritis extracapilares: tipos I, II y III	
	➤ Glomerulonefritis mesangioproliferativas	
	➤ Nefropatías tubulointersticiales	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pielonefritis crónica con reflujo vesicoureteral ▪ Pielonefritis crónica con obstrucción ▪ Nefropatía obstructiva congénita ▪ Nefropatía obstructiva adquirida ▪ Pielonefritis idiopática
	➤ Nefropatías quísticas y displasias renales	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Poliquistosis renal autosómica dominante ▪ Poliquistosis renal autosómica recesiva ▪ Enfermedad quística medular. Nefronoptisis ▪ Hipoplasia renal oligonefrónica ▪ Hipoplasia renal segmentaria ▪ Displasia renal bilateral subtotal
	➤ Nefropatías por nefrotóxicos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Analgésic.: paracetamol, fenacetina, acetilsalic. ▪ Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) ▪ Litio ▪ Antineoplásicos: cisplatino, nitrosureas ▪ Ciclosporina A ▪ Metales: Pb, Cd, Au, Hg, As, Cr
	➤ Nefropatías heredofamiliares	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nefritis progresiva hereditaria con sordera (síndrome de Alport) ▪ Nefritis progresiva hereditaria sin sordera ▪ Enfermedad de Fabry ▪ Síndrome uña-rótula ▪ Síndrome nefrótico-congénito ▪ Déficit de lecitina-colesterolacetiltransferasa ▪ Osteólisis hereditaria ▪ Enfermedad de Wilson, glucogenosis tipo I ▪ Cistinosis, oxaluria primaria
<u>Enfermed. sistémicas con afectación renal secundaria</u>	➤ Nefropatías vasculares	
	➤ Nefropatías isquémica (ateromatosis)	
	➤ Enfermedad renal ateroembólica	
	➤ Nefroangiosclerosis	
	➤ Colagenosis	
	➤ Síndrome hemolítico urémico	
	➤ Vasculitis	
	➤ Síndrome de Goodpasture	
	➤ Sarcoidosis	
	➤ Disproteinemias	

1.1.4. Estimación de la función renal

El grado de función renal se estima mediante fórmulas matemáticas. Se recomiendan dos de ellas, por estar validadas en mayor número de estudios y de pacientes y dado que el aclaramiento de creatinina no aporta una estimación más precisa del GFR y en consecuencia la creatinina plasmática no se debe utilizar como único parámetro para la función renal (K/DOQI, 2002):

- ⇒ la derivada del estudio MDRD “*Modification of Diet in Renal Disease*” (Kopple, 1989) (**MDRD abreviada o modificada**) mide la FG en ml/min/1.73 m²:

$$FG = 186 \times [\text{creatinina plasmática (mg/dl)}] - [1.154 \times (\text{edad}) - 0,203]$$

(Si se trata de mujer hay que multiplicar por 0,742 el último parámetro y además por 1,212 si raza negra)

- ⇒ la de **Cockcroft-Gault** que proporciona el aclaramiento de creatinina (CCr en ml/min):

$$CCr = \frac{(140 - \text{edad [años]} \times \text{peso [kg]})}{72 \times \text{creatinina plasmática [mg/dl]}} \quad (\times 0,85 \text{ en mujeres})$$

(Se recomienda ofrecer los datos corregidos por 1,73 m² de superficie corporal)

(En pacientes inestables clínicamente, con fracaso renal agudo, con alteración en la masa muscular o con pesos extremos hay que realizar el aclaramiento de creatinina convencional con recogida de orina de 24 horas)

Ambas son por ello las principales ecuaciones para la medida de la función renal (Nivel de evidencia B). Según algunos autores, la fórmula de Cockcroft-Gault es mejor estimadora que la derivada de MDRD en los estadios finales de la enfermedad (Teruel, 2007).

1.1.5. Clasificación de la ERC

La clasificación de la ERC propuesta en las guías K/DOQI se muestra en la **Tabla 2** y el grado de la función renal se establece mediante la fórmula MDRD abreviada (K/DOQI, 2002).

Tabla 2: Clasificación de la ERC

Estadio	Descripción	GFR (ml/min/1,73m²)
1	GFR normal y con daño renal	>90
2	GFR (bajo) y daño renal	60-89
3	GFR moderadamente bajo	30-59
4	GFR gravemente bajo	15-29
5	Insuficiencia renal	<15

- **Estadio 1:** GFR normal o aumentado ($GFR > 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$) y con daño renal expresado por la coexistencia de proteinuria y/o lesión renal demostrada por biopsia renal o alteraciones en las pruebas de imagen (Rodrigo, 2004).
 - *Actuación clínica:* Es el momento de diagnóstico y tratamiento de las comorbilidades. Se debe intentar la reducción de factores de riesgo vascular y la progresión de la enfermedad renal.

- **Estadio 2:** Es la reducción ligera del GFR ($60-89 \text{ ml/min/1.73m}^2$).
 - *Actuación clínica:* Hay que iniciar las medidas preventivas de progresión de la ERC y la patología vascular. Es de obligado cumplimiento ajustar la medicación a la función renal.

- **Estadio 3:** Reducción moderada del GFR (30-59 ml/min/1.73m²). Se caracteriza por:
 - ✓ Riesgo aumentado de progresión de la enfermedad renal
 - ✓ Inicio de complicaciones cardiovasculares
 - ✓ Aparición de alteraciones derivadas de la ERC, tales como anemia o alteraciones del metabolismo Calcio/Fósforo
- *Actuación clínica:* Remisión al nefrólogo, ya que el retraso modifica de forma grave su pronóstico (Locatelli, 2002) y dieta hipoproteica (Mitch, 1991; Ikizler, 1996).
- **Estadio 4:** Disminución grave de la función renal (GFR 15-39 ml/min/1.73m²).
 - *Actuación clínica:* Acentuar las medidas de control de las complicaciones cardiovasculares e iniciar la Consulta de Prediálisis y preparación del tratamiento sustitutivo.
- **Estadio 5:** Es el estadio final (GFR < 15 ml/min/1.73m²) o de IRT.
 - *Actuación clínica:* Está indicado el inicio de tratamiento mediante depuración extrarrenal (Mitch, 1998).

La presentación clínica habitual se muestra en la **Tabla 3** y en la **Tabla 4**, la distribución porcentual de los pacientes que iniciaron tratamiento renal sustitutivo en España en el año 2000, según grupos de edad y causas de enfermedad renal (Amenábar, 2002). Se observa que las causas más frecuentes de enfermedad renal crónica son la Diabetes Mellitus, la ERC de origen vascular, las glomerulonefritis crónicas y la pielonefritis crónicas (aunque la ERC no filiada es la más frecuente).

Tabla 3: Formas de presentación clínica de la ERC

<i>Estadio</i>	<i>Presentación clínica</i>	<i>GFR (ml/min/1,73m²)</i>
1	✓ <i>Marcadores de lesión: síndrome nefrótico, nefrítico, síndrome tubular, o asintomático con alteraciones del sedimento, o pruebas de imagen o hipertensión por enfermedad renal</i>	>90
2	✓ <i>Mínimas complicaciones</i>	60-89
3	✓ <i>Moderadas complicaciones</i>	30-59
4	✓ <i>Severas complicaciones</i>	15-29
5	✓ <i>Uremia</i>	<15

Tabla 4: Distribución porcentual de pacientes al inicio del tratamiento renal sustitutivo en España (Año: 2.000)

<i>Causas enfermedad renal</i>	<i>Grupos de edad</i>				<i>Ajustada</i>
	15-44	45-64	65-74	> 75	
Glomerulonefritis	27,2	16,6	10,3	6,3	14,2
Pielonefritis crónica	13,9	10,0	10,2	10,8	10,8
Diabetes Mellitus	15,1	19,5	19,8	12,3	17,5
Vascular	5,4	11,6	17,3	23,6	14,8
Poliquistosis renal	6,6	11,9	8,1	7,5	9,0
Hereditarias	7,7	5,2	5,2	2,9	5,4
Sistémicas	7,2	4,5	4,3	4,6	4,8
Otras	2,5	3,6	2,6	2,4	2,9
No filiadas	14,3	17,2	22,3	29,7	20,7

Respecto a la incidencia en España del tratamiento renal sustitutivo, se muestran en la **TABLA 5** los datos más recientes:

Tabla 5: Incidencia TRS

Resultados ESPAÑA (en 2.005)	▪ Pacientes incidentes: 4.035	✓ En hemodiálisis: 3.425														
	▪ Pacientes prevalentes: 27.765	<table border="0" style="border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border-left: 1px solid black; padding-left: 10px;">✓ En diálisis peritoneal: 581</td> </tr> <tr> <td style="border-left: 1px solid black; padding-left: 10px;">✓ Trasplante anticipado: 29</td> </tr> <tr> <td style="border-left: 1px solid black; padding-left: 10px;"> <table border="0" style="border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border-left: 1px solid black; padding-left: 10px;">♦ 0 – 14 : 143</td> </tr> <tr> <td style="border-left: 1px solid black; padding-left: 10px;">♦ 15 – 44 : 6.004</td> </tr> <tr> <td style="border-left: 1px solid black; padding-left: 10px;">O Por grupo de edad ♦ 45 – 54 : 10.714</td> </tr> <tr> <td style="border-left: 1px solid black; padding-left: 10px;">♦ 65 – 74 : 6.444</td> </tr> <tr> <td style="border-left: 1px solid black; padding-left: 10px;">♦ + 75 : 4.460</td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td style="border-left: 1px solid black; padding-left: 10px;">▪ Pacientes fallecidos: 2.680</td> <td style="border-left: 1px solid black; padding-left: 10px;">✓ En hemodiálisis: 13.887</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="border-left: 1px solid black; padding-left: 10px;">✓ En diálisis peritoneal: 1.580</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="border-left: 1px solid black; padding-left: 10px;">✓ En trasplante: 12.298</td> </tr> </table>	✓ En diálisis peritoneal: 581	✓ Trasplante anticipado: 29	<table border="0" style="border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border-left: 1px solid black; padding-left: 10px;">♦ 0 – 14 : 143</td> </tr> <tr> <td style="border-left: 1px solid black; padding-left: 10px;">♦ 15 – 44 : 6.004</td> </tr> <tr> <td style="border-left: 1px solid black; padding-left: 10px;">O Por grupo de edad ♦ 45 – 54 : 10.714</td> </tr> <tr> <td style="border-left: 1px solid black; padding-left: 10px;">♦ 65 – 74 : 6.444</td> </tr> <tr> <td style="border-left: 1px solid black; padding-left: 10px;">♦ + 75 : 4.460</td> </tr> </table>	♦ 0 – 14 : 143	♦ 15 – 44 : 6.004	O Por grupo de edad ♦ 45 – 54 : 10.714	♦ 65 – 74 : 6.444	♦ + 75 : 4.460	▪ Pacientes fallecidos: 2.680	✓ En hemodiálisis: 13.887		✓ En diálisis peritoneal: 1.580		✓ En trasplante: 12.298
	✓ En diálisis peritoneal: 581															
	✓ Trasplante anticipado: 29															
<table border="0" style="border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border-left: 1px solid black; padding-left: 10px;">♦ 0 – 14 : 143</td> </tr> <tr> <td style="border-left: 1px solid black; padding-left: 10px;">♦ 15 – 44 : 6.004</td> </tr> <tr> <td style="border-left: 1px solid black; padding-left: 10px;">O Por grupo de edad ♦ 45 – 54 : 10.714</td> </tr> <tr> <td style="border-left: 1px solid black; padding-left: 10px;">♦ 65 – 74 : 6.444</td> </tr> <tr> <td style="border-left: 1px solid black; padding-left: 10px;">♦ + 75 : 4.460</td> </tr> </table>	♦ 0 – 14 : 143	♦ 15 – 44 : 6.004	O Por grupo de edad ♦ 45 – 54 : 10.714	♦ 65 – 74 : 6.444	♦ + 75 : 4.460											
♦ 0 – 14 : 143																
♦ 15 – 44 : 6.004																
O Por grupo de edad ♦ 45 – 54 : 10.714																
♦ 65 – 74 : 6.444																
♦ + 75 : 4.460																
▪ Pacientes fallecidos: 2.680	✓ En hemodiálisis: 13.887															
	✓ En diálisis peritoneal: 1.580															
	✓ En trasplante: 12.298															

1.1.6. Epidemiología

Clásicamente, todos los datos epidemiológicos sobre la enfermedad renal se refieren a los pacientes que inician tratamiento sustitutivo con diálisis o trasplante renal, y son aportados por los registros de las diferentes sociedades (Amenábar, 2002).

El tratamiento renal Sustitutivo, diálisis y trasplante, es necesario para unas 37.000 personas en España, sin que se conozca con precisión el número de pacientes y sus características básicas, tales como: el tiempo en tratamiento, la modalidad o los cambios de tratamiento, el tiempo de espera para trasplante o el lugar de residencia. Esta situación es común a otros países vecinos, como Francia e Italia.

Existen diferencias importantes en la incidencia entre las distintas Comunidades Autónomas. Este hecho ha sido recientemente estudiado por Arrieta et al, considerando la distribución por sexo y edad de la población global, llegando a la conclusión de que la edad y el sexo de la población general explican gran parte de la variabilidad de la incidencia. Estos autores han confirmado a la Diabetes Mellitus como primera causa de IRCT en España (Arrieta, 2004).

Según el último registro comunicado por la S.E.N. (XXVII Congreso Nacional de la S.E.N. en Octubre de 2007 en Cádiz), que recoge los datos aportados por gran parte de los centros de diálisis y servicios de nefrología de las distintas comunidades autónomas españolas, España presenta una incidencia de 132 pacientes por millón de población (149 ppm si se considera la población mayor de 15 años), manteniéndose una incidencia similar en los últimos años.

Durante el año 2006, iniciaron Tratamiento Renal Sustitutivo (TRS) 4.721 personas, lo que supone una incidencia global de 132 pacientes por millón de población (pmp), por lo que podemos decir que desde 1998, la incidencia global se mantiene estable (López Revuelta, 2004; Ceballos, 2005).

Respecto a otros países europeos se encuentra en una situación media (ERA-EDTA, 2005), por debajo de Grecia (178 pac/pmp), Alemania, Portugal y Bélgica (172 pac/pmp) y por encima de países como Suecia (121 pac/pmp), Noruega (96 pac/pmp), Holanda, Reino Unido y Finlandia (93 pac/pmp).

La hemodiálisis es una modalidad de tratamiento seguida por casi la mitad de los pacientes prevalentes.

En 2006, la Diabetes fue la causa de IRCT más diagnosticada (24% de los pacientes incidentes), seguida de las Causas Vasculares, diagnosticadas en el 17,2%. Debemos tener en cuenta que la causa no filiada es todavía mayor (20%) y que afecta sobre todo a pacientes con edades superiores a los 65 años, seguramente debido a la dificultad para establecer un diagnóstico claro.

Las Glomerulonefritis son las causas más frecuentes entre los 15 y 44 años, la Diabetes Mellitus es la causa de IRCT más usual para la población de 45 a 74 años y las Causas Vasculares y las no filiadas a partir de los 75 años.

En 2006 fallecieron 2.897 pacientes de los 35.503 que se encontraban en tratamiento sustitutivo, siendo la mortalidad global de 8.2%.

La IRC afecta sobre todo a la población de edad mas avanzada, con un incremento en riesgo a medida que aumenta la edad, siendo admitidos a tratamiento los pacientes, cada vez con mayor edad. Con una incidencia global de 132 pmp, se superan los 400 pmp en el grupo de edad de 65 a 74 años y los 410 en mayores de 75 años.

El número de hombres en tratamiento sustitutivo renal supera en vez y media al de las mujeres a 31 de diciembre de 2006.

El número total de pacientes registrados que a 31 de diciembre de 2006 estaba recibiendo Tratamiento Renal Sustitutivo (TRS) en cualquiera de sus modalidades (HD, DP y TX) era de 35.503 pacientes. Esto representa una prevalencia de 991 pac/pmp. Esta prevalencia nos sitúa en una zona alta dentro de los países europeos, por debajo de Italia (995 pac/pmp) y Alemania (949 pac/pmp) y por encima de países como Grecia (880 pac/pmp), Suecia (776 pac/pmp) y Noruega (665 pac/pmp). El progresivo incremento anual en Europa se estima en torno al 5%, (Stengel, 2003), mientras que en el registro de Estados Unidos (AJKD, 2000) la incidencia es 337 pmp.

La información epidemiológica sobre las fases precoces de la enfermedad renal es escasa. En el NHANES III (Coresh, 2003) la prevalencia ERC con GFR <60 ml/min/1.73m² es 4.5 %, pero si se combina con la presencia de proteinuria, la prevalencia total es el 11%.

En España, y en diferentes estudios epidemiológicos descriptivos la incidencia varía entre el 7.5 y 30.7 % dependiendo del método utilizado (Simai, 2004).

1.1.7. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la IRC dependen de la velocidad de instauración y de su estadio evolutivo. En los estadios evolutivos 1, 2 e incluso en un gran número de pacientes encuadrados en el estadio 3, (**Tablas 3 y 4**), normalmente no se producen síntomas, por lo que el diagnóstico de IRC en dichas fases es casual, debido a una determinación rutinaria de urea o creatinina, o al estudiar otra enfermedad intercurrente (diabetes, lupus, hipertensión, arteriosclerosis...).

La mayoría de los síntomas atribuidos a la IRC corresponden a la fase de uremia (estadios 4 y 5), por lo que es conveniente diferenciar entre los síntomas precoces, los tardíos y aquellos que pueden o no estar presentes (**Tabla 6**).

Una vez establecida la uremia, la clínica de la IRC es la que corresponde a la afectación de los distintos órganos y aparatos (**Tabla 7**) (Guías NAC de la SEN, 2005).

TABLA 6: Síntomas de la IRC

<p>Síntomas iniciales (Habitualmente inespecíficos)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Pérdida de peso no intencionada ✓ Náuseas, vómitos ✓ Malestar general ✓ Astenia y fatiga fácil. Debilidad ✓ Cefalea ✓ Accesos frecuentes de hipo ✓ Prurito generalizado progresivo ✓ Insomnio
<p>Otros síntomas (Pueden no estar presentes)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Poliuria nocturna ✓ Sed excesiva ✓ Palidez ✓ Alteraciones ungueales ✓ Alteraciones del crecimiento (niños) ✓ Halitosis (fetor urémico) ✓ Hipertensión ✓ Anorexia ✓ Agitación
<p>Síntomas tardíos</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Aumento o disminución del volumen de diuresis ✓ Nicturia ✓ Predisposición a las hemorragias ✓ Fragilidad capilar ✓ Hematemesis o melenas en pequeña cantidad <ul style="list-style-type: none"> ▪ Somnolencia y aletargamiento ▪ Indiferencia ▪ Confusión o delirio ▪ Coma ✓ Disminución del nivel de alerta en vigilia ✓ Calambres musculares, mioclonías ✓ Convulsiones ✓ Aumento de la pigmentación cutánea: tinte ocre ✓ Excreta urémica ✓ Hiperestesia distal en manos y pies, o en otras áreas

TABLA 7: Manifestaciones clínicas por órganos y aparatos

<p> Trastornos <u>CARDIOVASCULARES</u></p>	<p>▪ Homeostasis de sodio y agua</p>	<p>Hipertensión, enfermedad aortopulmonar Depleción de volumen</p>
	<p>▪ Hipertensión</p>	<p>Volumen dependiente Riñones presores</p>
	<p>▪ Arteriosclerosis</p>	<p>Enfermedad coronaria Accidente Vascular Cerebral Enferm. Vascular Periférica Calcificaciones y disfunción valvular Alterac. de la lecitina-colesterol aciltransferasa</p>
	<p>▪ Aceleración de la vasculopatía diabética</p>	
	<p>▪ Pericarditis</p>	<p>Taponamiento Intolerancia a la diálisis</p>
<p> Trastornos <u>GASTROINTESTINALES</u></p>	<p>▪ Anorexia, náuseas y vómitos</p>	
	<p>▪ Gastritis urémica</p>	<p>Hipersecreción ácida Trombocitopatía</p>
	<p>▪ Pancreatitis, parotiditis</p>	
<p> Trastornos <u>HEMATOLÓGICOS</u></p>	<p>▪ Anemia</p>	<p>Déficit de eritropoyetina Defecto en el uso del Fe Hemolisis mecánica Déficit de folato</p>
	<p>▪ Diátesis hemorrágica</p>	<p>Trombocitopatía</p>
	<p>▪ Respuesta inmune</p>	<p>Rosetas T Migración leucocítica Fagocitosis Hipergammaglobulinemia</p>
<p> Trastornos <u>NEUROLÓGICOS</u></p>	<p>▪ Inversión vigilia/sueño</p>	
	<p>▪ Disminución del nivel de alerta</p>	
	<p>▪ Disminución capacidad intelectual</p>	<p>Cálculo Memoria reciente</p>
	<p>▪ Evolución hacia el coma</p>	
	<p>▪ Temblor, asterixis</p>	
	<p>▪ Mioclónías, convulsiones</p>	
	<p>▪ Neuropatía sensorial y motora</p>	
	<p>▪ Demencia dialítica</p>	
	<p>▪ Síndrome del desequilibrio</p>	

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sodio 	<p>Hiponatremia leve (no suele requerir tratamiento)</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Potasio 	<p>Hiperpotasemia en situaciones con oliguria Parálisis Arritmia, asistolia</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ácido-básico 	<p>Acidosis grave Diminuye producción de 1,25 OHD₃ Dism. contractilidad cardiaca Disnea Aumenta desarrollo de osteopatías</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Calcio, fósforo, magnesio 	<p>Osteítis fibrosa Osteomalacia Enfermedad ósea adinámica Calcificaciones metastásicas Calcificaciones vasculares Fracturas patológicas Miopatía paratiroidea</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Resist. a TRH 	<p>Disminución de TSH</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Déficit convers. de T4 en T3 	<p>Disminución de T3 (son eutiroides)</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hombre 	<p>Reducción de libido y espermatogénesis Aumenta FSH y LH</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mujer 	<p>Amenorrea y esterilidad Prolactina elevada, estrógenos y progest.dism. Embarazo excepcional y reducc.supervivencia fetal</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Talla baja en IRC de inicio en la infancia 	<p>Desnutrición Restricción obligada de P</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Causas 	<p>Defecto de vitamina D Esteroides / Acidosis Osteodistrofia renal GH, somatomedinas</p>

1.2. Manifestaciones cutáneas de la enfermedad renal crónica

La aparición de sintomatología dermatológica en pacientes con insuficiencia renal se conoce desde hace años, siendo descrita por Chargin y Keil en 1932 (Chargin, 1932). Los hallazgos referidos por estos autores, todos ellos característicos de la enfermedad renal avanzada, incluían escarcha urémica (debida al depósito de cristales de urea sobre la piel), eritema papuloso, necrosis cutánea, roseola urémica, xerosis y prurito. Algunos de estos síntomas desaparecieron ó disminuyó su prevalencia (Zucker, 2004) con la introducción de las técnicas dialíticas, mientras que otros han permanecido, apareciendo nuevos cuadros (Hafner, 1995; Robinson-Bostom, 2000; Knable, 2002).

La frecuencia de patología cutánea en pacientes con insuficiencia renal en estadios 4 y 5 oscila, según las series, entre un 50% (Velasco, 1987) y 100% (Altmeyer, 1982; Ulrich, 2004), y parece estar en relación con el tiempo y la dosis de diálisis, el grado de desnutrición y de inflamación, el control de la anemia, del metabolismo calcio-fósforo, y del hiperparatiroidismo secundario (Ulrich, 2004; Lugon, 2005).

Dado que la piel es el órgano más visible y accesible del cuerpo, juega un papel importante a la hora del diagnóstico de patología interna, como la renal. A menudo las manifestaciones cutáneas de la enfermedad renal dan la clave para su diagnóstico, e incluso aportan datos sobre el pronóstico (Mazuryk, 1991).

Las manifestaciones cutáneas asociadas a la enfermedad renal crónica descritas en la literatura son:

- **Prurito y xerosis**, síntomas más frecuentes según la mayoría de las series (Udayakumar, 2006), con alteraciones en el estado de hidratación de la capa córnea (Yosipovitch, 1995), a veces con una fina descamación superficial. La reducción del tamaño de las glándulas sudoríparas ecrinas puede desempeñar un papel importante en la sequedad cutánea que se ve en estos pacientes y una mayor concentración de urea (Park, 1995).

Entre el 30 y el 90 % de los pacientes en tratamiento sustitutivo renal (diálisis peritoneal ó hemodiálisis) presentan prurito (Robertson, 1996; Morton, 1997; Murphy, 2003). Según recientes estudios, el calcio iónico se distribuye de forma anormal en la piel de los pacientes en hemodiálisis que padecen prurito, encontrándose incrementado el depósito de dicho ión en la epidermis, lo cual puede desempeñar un papel importante en el desarrollo y mantenimiento del prurito urémico (Momose, 2004). En algunos casos el prurito cede tras la diálisis, pero en otros es la misma diálisis la que puede causar el prurito. En los pacientes que no mejoran con diálisis debe sospecharse un hiperparatiroidismo secundario; la paratiroidectomía puede mostrarse eficaz en estos casos. Pero probablemente el hiperparatiroidismo secundario no sea la causa del prurito en todos los pacientes que no responden a la diálisis; de hecho muchos pacientes afectados de esta complicación no presentan prurito. En casos de prurito intratable secundario a insuficiencia renal puede mejorar con radiación UVB con buenos resultados y en otras ocasiones se realiza tratamiento con UVA.

- **Lesiones secundarias al rascado:** erosiones, liquenificación
- **Palidez cutánea,** debido a la anemia
- **Calcificaciones cutáneas,** atribuidas al fenómeno de calcifilaxia descrito por Selye (Selye, 1965). La calcinosis *cutis* es una complicación poco frecuente de la insuficiencia renal que se manifiesta como placas nodulares infiltradas, dolorosas y de consistencia leñosa, situadas alrededor de las axilas, en los muslos, grandes articulaciones y periné.
- **Onicopatías:** Uñas mitad y mitad (pigmentación marrón-rojiza); hemorragias subungueales en astilla; onicolisis (uñas quebradizas); platoniquia (pérdida de la curvatura ungueal y ablandamiento); coiloniquia (uñas cóncavas en cuchara); ausencia de lúnula; leuconiquia (más frecuente en transplantados renales) (Saray, 2004); onicomicosis; hiperqueratosis subungueal; líneas de Mees, de Beau y de Muehrcke (Udayakumar, 2006).

TABLA 8: Afecciones renales y alteraciones ungueales

<u>Enfermedad renal</u>	<u>Alteraciones ungueales</u>
 <u>Hemodiálisis</u>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hemorragias en astilla / uñas quebradizas ▪ Platoniquia / coiloniquia / uñas mitad-mitad ▪ Erupciones ampollosas de la mano
 <u>Uremia</u>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Onicolisis, gris amarilla, engrosada ▪ Uña mitad-mitad
 <u>Trasplante renal</u>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Onicosquisis, líneas marrones transversales ▪ Leuconiquia transversal verdadera (asociada con rechazo del injerto renal) ▪ Necrolisis epidérmica tóxica inducida por drogas
 <u>Púrpura Henoch-Schönlein</u>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Capilares del pliegue ungueal dilatados
 <u>Insuficiencia renal post-tratamiento</u>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Línea transversa de leuconiquia verdadera correspondiente con la enfermedad
 <u>Síndrome nefrótico o hipoalbuminemia</u>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Líneas blancas dobles de Muehrcke, síndrome de las uñas amarillas

TABLA 9: Mecanismo y etiología de las alteraciones ungueal

<u>Alteración ungueal</u>	<u>Mecanismo</u>
 <u>Hemorragias en astilla</u>	▪ Microémbolos o traumatismo, causantes de hemorragia
 <u>Engrosamiento</u>	▪ Retraso del crecimiento longitudinal
 <u>Vasos del pliegue ungueal dilatados</u>	▪ Vasculitis
 <u>Líneas blancas de Muehrcke</u>	▪ Atribuido a edema en el lecho ungueal
 <u>Leuconiquia verdadera transversal</u>	▪ Formación análoga a la línea de Beau, con alteración transitoria de la formación ungueal asociada con disfunción de la matriz
 <u>Uñas mitad-mitad</u>	▪ Decoloración distal marrón atribuida a actividad de los melanocitos en el lecho ungueal

- **Alteraciones capilares:** Alopecia. Puede instaurarse en los primeros meses de hemodiálisis en forma de efluvio telógeno debido a la heparina (Velasco, 1987). Escasez de vello; pelo frágil, quebradizo y sin brillo.
- **Infecciones fúngicas, víricas y bacterianas**, siendo especialmente graves las que comprometen el acceso vascular nativo ó de politetrafluoretileno (Headley, 2002).
- **Ginecomastia**, que se puede presentar como una complicación en pacientes sometidos a diálisis.
- **Dermatosis ampollas:** Porfiria cutánea tarda; pseudoporfiria cutánea tarda; pseudoporfiria cutánea tarda por fármacos; dermatosis ampollasa asociada a hemodiálisis; dermatitis herpetiforme.

- **Envejecimiento cutáneo precoz** (Balin, 1989): Xerosis, arrugas, elastosis, efélides, léntigos, queratosis actínicas y seborreicas, telangiectasias, rosácea, púrpura y cáncer cutáneo (Taylor, 1990).
- **Hidradenitis ecrina infecciosa**
- **Pseudoxantoma elástico**
- **Discromías:** Se puede observar una pigmentación cutánea color marrón sucio que se ha atribuido a la retención de cromógenos y al depósito excesivo de melanina, que podría deberse a una metabolización o excreción insuficiente de MSH por parte del riñón.
- **Alteraciones orales:** Xerostomía (estomatitis); macroglosia; estomatitis ulcerada; queilitis angular; fetor urémico.
- **Psoriasis**
- **Pseudosarcoma de Kaposi**
- **Síndrome del túnel carpiano ulcero-mutilante**
- **Poroqueratosis**
- **Foliculitis perforantes** con queratosis tipo Kyrle, y otras dermatosis perforantes adquiridas (colagenosis perforante reactiva, elastosis perforante serpiginosa (Rapini, 1989), que pueden estar relacionadas con la hipervitaminosis A.
- **Púrpura secundaria a disfunción plaquetaria**, que se corrige parcialmente por la diálisis y se atribuye a un factor sérico desconocido.
- **Necrosis cutánea por heparina**
- **Liquen plano** (Headley, 2002)

La piel y los riñones pueden verse afectados por el mismo proceso patológico. En la tabla 8 se enumera una lista que contiene los denominados síndromes renocutáneos mas importantes (Roberts, 1986).

TABLA 10: Síndromes renocutáneos

 <u>Síndromes hereditarios</u>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Angioqueratoma <i>corporis diffusum</i> ▪ Neurofibromatosis ▪ Esclerosis tuberosa ▪ Drepanocitosis ▪ Pseudoxantoma elástico ▪ Enfermedad de von Hippel-Lindau ▪ Telangiectasia hemorrágica hereditaria
 <u>Enfermed. metabólicas</u>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Amiloidosis sistémica primaria ▪ Calcinosis
 <u>Enfermedades del colágeno y vasculitis</u>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vasculitis alérgica ▪ Lupus eritematosos sistémico ▪ Poliarteritis nudosa ▪ Esclerodermia ▪ Granulomatosis de Wegener ▪ Eritema multiforme ▪ Púrpura anafilactoide ▪ Necrosis epidérmica tóxica inducida por drogas

En el angioqueratoma corporis diffusum, los pacientes suelen presentar proteinuria y hematuria microscópica y generalmente fallecen por insuficiencia renal. En la enfermedad de von Recklinghausen puede observarse una obstrucción del flujo urinario a nivel vesical o a otros niveles causada por neurofibromas. Además, los pacientes afectos pueden presentar lesiones vasculares del riñón, de las cuales las más importantes son las que conllevan trombosis arterial renal con hipertensión.

En algunos casos del síndrome uña-rótula, aparece una displasia renal que se manifiesta como una glomerulonefritis crónica, y en todos los casos se evidencian anomalías glomerulares al realizar el examen con microscopía electrónica. En la lipoatrofia parcial, suelen producirse alteraciones renales, siendo frecuente la insuficiencia renal en niños y adultos jóvenes. La fiebre mediterránea familiar con urticaria desencadena frecuentemente una muerte precoz por insuficiencia renal debida a la amiloidosis. En la amiloidosis sistémica, la insuficiencia renal suele ser fatal en poco tiempo. Una cuarta parte de los pacientes muestra alguna lesión cutánea o mucosa cuya presencia puede ayudar al diagnóstico; la amiloidosis cutánea primaria no se asocia con enfermedades renales.

En 3 de 4 pacientes con síndrome oro-facio-digital se observó la presencia de enfermedad poliquística del riñón y del hígado en la autopsia y el 20% de los casos de enfermedad de von Hippel-Lindau desarrollan un hipernefroma.

Puede producirse afección renal en muchas formas de vasculitis; debe sospecharse siempre en la púrpura de Henoch-Schönlein (especialmente del adulto), en los casos denominados vasculitis alérgica y en la arteriolitis con livedo reticularis. Se produce en algunos casos de eritema multiforme y se ha descrito también en la necrosis epidérmica tóxica inducida por fármacos.

1.3. Bioelementos y Oligoelementos

Los **bioelementos** son los componentes orgánicos que forman parte de los seres vivos. Se agrupan en tres categorías: principales ó primarios, secundarios y oligoelementos.

Todos los seres vivos están constituidos, cualitativa y cuantitativamente por los mismos elementos químicos. De todos los elementos que se hallan en la corteza terrestre, sólo unos 25 son componentes de los seres vivos. Esto confirma la idea de que la vida se ha desarrollado sobre unos elementos concretos que poseen unas propiedades físico-químicas idóneas acordes con los procesos químicos que se desarrollan en los seres vivos. Se denominan elementos biogénicos o bioelementos a aquellos elementos químicos que forman parte de los seres vivos.

Los **bioelementos primarios** (C, H, O, N), también denominados bioelementos principales, son los elementos mayoritarios de la materia viva, constituyendo el 95% de la masa total de todos los seres vivientes. Las propiedades físico-químicas que los hacen idóneos son las siguientes:

- a) Forman entre ellos enlaces covalentes, compartiendo electrones.
- b) El carbono, nitrógeno y oxígeno, pueden compartir más de un par de electrones, formando enlaces dobles y triples, lo cual les dota de una gran versatilidad para el enlace químico.

- c) Son los elementos más ligeros con capacidad de formar enlace covalente, por lo que dichos enlaces son muy estables.
- d) A causa de la configuración tetraédrica de los enlaces del carbono, los diferentes tipos de moléculas orgánicas tienen estructuras tridimensionales diferentes. Esta conformación espacial es responsable de la actividad biológica.
- e) Las combinaciones del carbono con otros elementos, como el oxígeno, el hidrógeno, el nitrógeno, etc. permiten la aparición de una gran variedad de grupos funcionales que dan lugar a las diferentes familias de sustancias orgánicas. Estos presentan características físicas y químicas diferentes, y dan a las moléculas orgánicas propiedades específicas, lo que aumenta las posibilidades de creación de nuevas moléculas orgánicas por reacción entre los diferentes grupos.

Los **bioelementos secundarios (S, P, Mg, Ca, Na, K, Cl)** los encontramos formando parte de todos los seres vivos, y en una proporción del 4,5%. Más adelante comentamos sus características.

Se denominan **oligoelementos** al conjunto de elementos químicos que están presentes en los organismos en forma vestigial, pero que son indispensables para el desarrollo armónico del organismo. Se han aislado unos 60 oligoelementos en los seres vivos, pero solamente 14 de ellos pueden considerarse comunes para casi todos, y estos son: hierro, manganeso, cobre, zinc, flúor, yodo, boro, silicio, vanadio, cromo, cobalto, selenio, molibdeno y estaño.

Cada elemento tiene un rango óptimo de concentraciones dentro de los cuales el organismo, en esas condiciones, funciona adecuadamente y dependiendo del elemento este rango puede ser más o menos amplio. El organismo deja de funcionar adecuadamente tanto por presentar deficiencia como por presentar un exceso en uno de estos elementos.

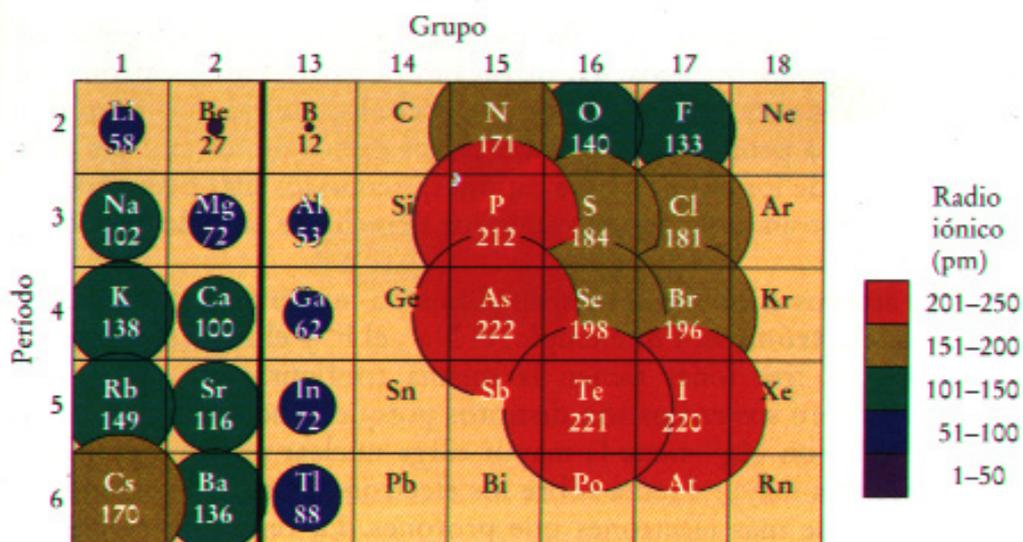
Cabe señalar que los elementos pueden correlacionar en función de sus propiedades físico-químicas. Entre ellas, queremos destacar el concepto de **Radio Iónico** que es el radio que tiene un átomo cuando ha perdido o ganado electrones, adquiriendo la estructura electrónica del gas noble más cercano.

El radio iónico va aumentando en la tabla de izquierda a derecha por los periodos y de arriba hacia abajo por los grupos. El radio iónico es, al igual que el radio atómico, la distancia entre el centro del núcleo del átomo y el electrón estable más alejado del mismo, pero haciendo referencia no al átomo, sino al ión. Se suele medir en picómetros ($1 \text{ pm} = 10^{-12} \text{ m}$) ó amstrongs ($1 \text{ \AA} = 10^{-10} \text{ m}$).

En el caso de cationes, la ausencia de uno o varios electrones disminuye la fuerza eléctrica de repulsión mutua entre los electrones restantes, provocando el acercamiento de los mismos entre sí y al núcleo positivo del átomo del que resulta un radio iónico menor que el atómico.

En el caso de los aniones, el fenómeno es el contrario, el exceso de carga eléctrica negativa obliga a los electrones a alejarse unos de otros para reestablecer el equilibrio de fuerzas eléctricas, de modo que el radio iónico es mayor que el atómico.

Figura 1: Radio*s* iónicos



Pasamos a describir las principales características de los bioelementos secundarios, motivo de la presente Tesis Doctoral, prestando especial atención a sus implicaciones en la ERC.

TABLA 11: Datos de los Bioelementos

<i>Situación en la Tabla periódica</i>																	
H																	He
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe

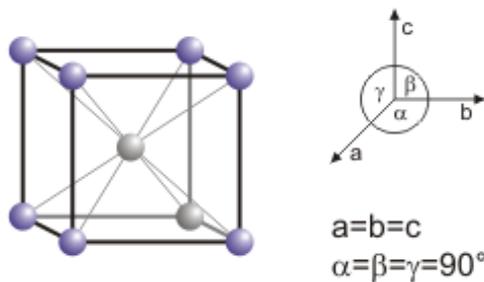
Características generales						
Nombre	Número Atómico	Masa (uma)	Radio at. (pm)	Configurac. electrónica	Serie química	Abundancia (% en Tierra)
Sodio	11	22,98	190	[Ne]3s ¹	Metal Alcalino	2,64
Magnesio	12	24,30	145	[Ne]3s ²	M. alcal. térreo	1,94
Fósforo	15	30,97	98	[Ne]3s ² 3p ³	No metal	0,09
Azufre	16	32,06	88	[Ne]3s ² 3p ⁴		0,048
Cloro	17	35,45	79	[Ne]3s ² 3p ⁵	Halógeno	0,19
Potasio	19	39,09	243	[Ar]4s ¹	Metal Alcalino	2,4
Calcio	20	40,07	194	[Ar]3s ²	M. alcal. térreo	3,39

Propiedades físicas					
Nombre	Densidad (kg/m³)	Volumen molar (cm³ mol⁻¹ a 293 K)	P. fusión (°K)	P. ebullic. (°K)	Estado de agregación (a 20°C y presión 1 at.)
Sodio	968	23,68	370,87	1.156	sólido
Magnesio	1.738	13,98	923	1.363	
Fósforo	1.823	17,02	317,3	550	
Azufre	1.960	15,49	388,36	717,87	
Cloro	3,214	22.061,61	171,6	239,11	gaseoso
Potasio	856	45,36	336,53	1.032	sólido
Calcio	1.550	25,86	1.115	1.757	

<u>Propiedades químicas</u>				
<u>Nombre</u>	<u>Composición isotópica (%)</u>	<u>Niveles de oxidación</u>	<u>Electronegativ. (Pauling)</u>	<u>1ª Energía de ionización (eV)</u>
Sodio	Na-23 : 100	1	0,93	5,1391
Magnesio	Mg-24 : 78,99 Mg-25 : 10,00 Mg-26 : 11,01	2	1,31	7,6462
Fósforo	P-31 : 100	-3, 3, 5	2,19	10,4867
Azufre	S-32 : 94,93 S-33 : 0,76 S-34 : 4,29 S-36 : 0,02	-2, 2, 4, 6	2,58	10,36
Cloro	Cl-35 : 75,78 Cl-37 : 24,22	-1, 1, 3, 5, 7	3,16	12,9676
Potasio	K-39 : 92,25 K-40 : 0,01 K-41 : 6,73	1	0,82	4,3407
Calcio	Ca-40 : 96,94 Ca-42 : 0,64 Ca-43 : 0,13 Ca-44 : 2,08	2	1,00	6,1132

Datos cristalográficos

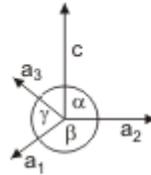
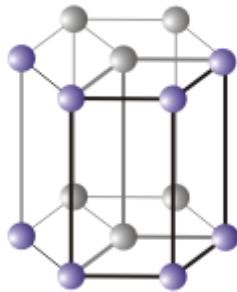
⇒ **ESTRUCTURA CRISTALINA: Red cúbica centrada en el cuerpo**



Na y K

- **Na:** Dimensión de celda unidad: $a = 429.06 \text{ pm}$
- **K:** Dimensión de celda unidad: $a = 533.4 \text{ pm}$

⇒ **ESTRUCTURA CRISTALINA: Red hexagonal**



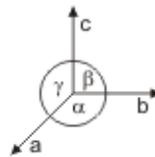
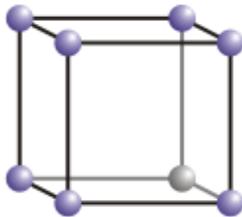
$$a_1 = a_2 = a_3 \neq c$$

$$\alpha = \gamma = 90^\circ \quad \beta = 120^\circ$$

Mg

- Dimensión de celda unidad: $a = 320.94$, $c = 521.03$ pm

⇒ **ESTRUCTURA CRISTALINA: Cúbica simple**



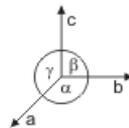
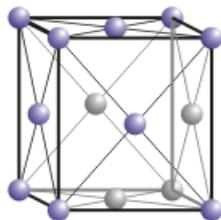
$$a = b = c$$

$$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$$

P

- Dimensión de celda unidad: $a = 1131$ pm

⇒ **ESTRUCTURA CRISTALINA: Ortorrómbica centrada en caras**



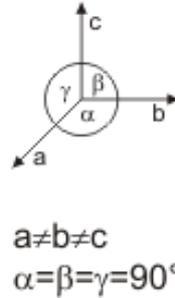
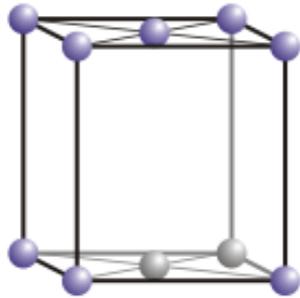
$$a \neq b \neq c$$

$$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$$

S

- Dim. celda unidad: $a = 1046.4$, $b = 1286.6$, $c = 2448.6$ pm

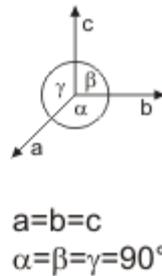
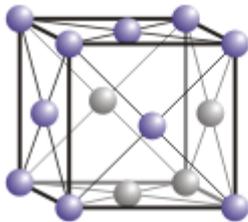
⇒ **ESTRUCTURA CRISTALINA: Ortorrómbica centrada en bases**



Cl

- Dimensión de celda unidad: $a = 624$, $b = 448$, $c = 826$ pm

⇒ **ESTRUCTURA CRISTALINA: Cúbica centrada en caras**



Ca

- Dimensión celda unidad: $a = 558,84$ pm

✓ **SODIO**

El catión sodio (Na⁺) tiene un papel fundamental en el metabolismo celular, por ejemplo, en la transmisión del impulso nervioso (mediante el mecanismo de bomba de sodio-potasio). Mantiene el volumen y la osmolaridad. Participa, además del impulso nervioso, en la contracción muscular, el equilibrio ácido-base y la absorción de nutrientes por las células. La concentración plasmática de sodio es, en condiciones normales, de 135-148 mEq/l. El aumento de sodio en la sangre se denomina hipernatremia y su disminución hiponatremia, constituyendo ambos los trastornos electrolíticos más frecuentes en la práctica hospitalaria. Estos trastornos están íntimamente relacionados con las alteraciones del metabolismo del agua: la concentración plasmática de sodio no depende en exclusiva de la cantidad absoluta de este ión, sino de la proporción relativa en que se encuentra con el agua.

La concentración plasmática de sodio puede expresarse mediante la siguiente relación:

$$\text{Sodio plasmático} = \frac{\text{Na corporal total} + \text{potasio corporal total}}{\text{agua corporal total}}$$

La pérdida de sodio ó la retención de agua conllevan la aparición de hiponatremia, mientras que la pérdida de agua ó la retención de sodio provocan hipernatremia. El efecto del potasio sobre la concentración plasmática de sodio es de mucha menor importancia que la del propio sodio ó la del agua (Montoliu, 1994).

Existen numerosas publicaciones acerca de la influencia de los cambios de concentración de sodio en sangre en los pacientes con ERCA con ó sin tratamiento sustitutivo renal en cualquiera de sus modalidades, en la tensión arterial y en la volemia. En los últimos años, el perfeccionamiento en la monitorización de los niveles de sodio durante la sesión de hemodiálisis ha sido estudiado ampliamente (Song, 2005; Boudville, 2007; Thein, 2007; Chen, 2007; Pozzoni, 2007; Charra, 2007).

La cantidad total de sodio corporal condiciona el volumen del compartimento extracelular. En la ERCA con y sin diálisis, el balance de sodio se vuelve positivo y el compartimento extracelular incrementa su volumen, lo cual conduce a la hipertensión y a cambios vasculares que explican la enorme morbilidad cardiovascular de estos pacientes. De ahí se deduce la importancia del control del contenido de sodio corporal, que al disminuir el volumen extracelular permite reducir la hipertensión, los cambios cardiovasculares y por tanto la supervivencia de los pacientes en diálisis.

Esto es posible por medio de la reducción de la ingesta de sodio y con soluciones dializantes con baja concentración del mismo así como con diálisis eficaces (ultrafiltración con convección en hemodiálisis ó hemofiltración y manejo osmótico en diálisis peritoneal). La naturaleza intermitente de la hemodiálisis y de la hemofiltración, condiciona las fluctuaciones en los niveles de sodio y de volumen de los pacientes en tratamiento con estas técnicas (Charra, 2004).

TABLA 12: Necesidades de sodio (cloruro) y potasio en adultos

	<u>Adultos Sedentarios</u>	<u>UL</u> (límite superior consumo)	<u>Adultos físicamente activos</u>	<u>UL</u>
Na	1,5 g/día (3,8 g de sal)	2,3 g/día (5.8 g de sal)	> 1.5 g/día (depende de las pérdidas de sudor; pueden exceder los 10 g/día)	ninguno
K	4,7 g/día	ninguno	4,7 g/día	ninguno

Institute of Medicine (2004). Dietary Reference Intakes for water, potassium, sodium, chloride, and sulfate. Washington, DC: The National Academies Press, in press.

✓ **MAGNESIO**

Es un elemento químico esencial para el hombre. La mayor parte del magnesio se encuentra en los huesos y sus iones desempeñan papeles de importancia en la actividad de muchas coenzimas y en reacciones que dependen del ATP. El ion Mg^{2+} tiene una función estabilizadora de la estructura de cadenas de ADN y ARN.

En función del peso y la altura, la cantidad diaria recomendada es de 300-350 mg (Navarro, 1998).

El magnesio (Mg) es el octavo elemento más cuantioso en la corteza terrestre, el cuarto catión más abundante del organismo y el segundo catión intracelular tras el potasio. Este ión juega un importante papel como elemento estructural y regulador de múltiples funciones orgánicas. Entre otras, es cofactor de numerosos sistemas enzimáticos, regula la función de canales, transportadores e intercambiadores iónicos, mantiene el normal funcionamiento de la membrana celular, interviene en los procesos de síntesis de proteínas y ADN y participa en la regulación de la función mitocondrial (Zofkova, 1995). Por tanto, el mantenimiento de una adecuada homeostasis de este ión es de vital importancia.

El contenido de Mg corporal en el adulto oscila entre 21 y 28 gramos siendo un catión predominantemente intracelular (IC) (Slatopolsky, 1988; Lowenthal, 1988; Sutton, 1991).

Se localiza principalmente en dos grandes compartimentos, el hueso y los tejidos blandos. El hueso contiene un 60% del Mg del organismo, distribuyéndose tanto a nivel trabecular como cortical, siendo este último potencialmente susceptible de ser movilizado. De los tejidos blandos es fundamentalmente el músculo esquelético el que destaca por su alto contenido en Mg. La mayoría del Mg IC está unido a quelantes tales como ATP, citrato, proteínas, ácidos nucleicos, etc., mientras que sólo un 5-10% se encuentra en forma libre, esencial para la regulación del contenido de Mg IC y los procesos metabólicos y de intercambio iónico (Alfrey, 1993; Gunther, 1993).

Por el contrario, el compartimento extracelular (EC) solamente contiene un 1% del Mg del organismo. Alrededor de un 5-10% del Mg sérico está presente en forma de sales de bicarbonato, citrato, fosfato y sulfato, un 30% se encuentra ligado a proteínas y un 60% en forma de iones libres. El Mg iónico, es la forma biológicamente activa (Speich, 1981; Elin, 1988).

La concentración normal de Mg en suero oscila entre 1,5 y 2,45 mg/dl. El tracto digestivo y el riñón, se encargan del mantenimiento de un normal balance de Mg mediante el equilibrio entre los procesos de ingestión y eliminación. El contenido habitual de Mg en la dieta occidental es de unos 300 mg/día. Su absorción en el tracto gastrointestinal es variable, entre un 30 y un 50% (Spencer, 1980) y se lleva a cabo predominantemente en las últimas porciones del intestino delgado.

La cantidad de Mg ingerida parece constituir el factor más importante en el control de su absorción intestinal, existiendo una relación inversa entre ambas (Graham, 1960; Brannan, 1976).

Sin embargo, es el riñón el principal regulador de la concentración de Mg EC. El manejo renal de Mg es esencialmente un proceso de filtración-reabsorción (Quamme, 1997).

Aproximadamente el 70-80% del Mg sérico es susceptible de ser ultrafiltrado y así, casi 2 gramos de Mg son filtrados diariamente a nivel glomerular, de los cuales un 95% es reabsorbido y sólo un 5% excretado en la orina (Quamme, 1987).

Estudios de micropunción han demostrado que, a diferencia de otros iones, la mayor proporción de Mg filtrado (60-70%) es reabsorbido en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle. Por el contrario, la reabsorción a nivel del túbulo proximal es sólo un 15-25% de la carga filtrada, mientras que menos de un 10% es reabsorbido en la nefrona distal (Quamme, 1993; Al-Ghamdi, 1994). La concentración plasmática de Mg es el mayor determinante del manejo renal de este ión.

La rama ascendente del asa de Henle posee una marcada capacidad intrínseca para incrementar la reabsorción de Mg cuando existe una deficiencia del mismo, llegando a reducirse su excreción urinaria a menos de un 0,5% de la carga filtrada. Por el contrario, en situaciones de hipermagnesemia la reabsorción se reduce de forma muy importante y el riñón es capaz de excretar hasta un 70% del Mg filtrado (Dirks, 1983; Lowenthal, 1995).

Las acciones de un gran número de hormonas han sido relacionadas con el metabolismo del Mg, incluyendo la vitamina D, la parathormona (PTH), la calcitonina, el glucagón, la insulina, la vasopresina y las hormonas esteroideas.

Los efectos de la PTH y la vitamina D reflejan la interrelación de las respuestas del hueso, intestino y riñón (Quamme, 1997). Ambas hormonas estimulan la reabsorción de magnesio en el riñón (principalmente a nivel de la rama ascendente del asa de Henle), hueso e intestino delgado (Heaton, 1981; Hulter, 1984; Hardwick, 1991; Carney, 1992). Sin embargo, el resultado final no parece jugar un papel significativo en la homeostasis del Mg.

En los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) la ingestión de Mg es el mayor determinante de su concentración plasmática.

Debido al fallo renal, se produce una reducción de la filtración neta de este ión, no existiendo vías alternativas para su eliminación. Por otra parte, existen controversias en relación a la absorción intestinal de Mg en pacientes urémicos.

Diversos estudios no muestran diferencias significativas entre individuos sanos y sujetos con IRC (Kopple, 1973), mientras que otros autores han observado que la tasa media de absorción intestinal puede reducirse a un 20-40% en estos últimos (Mountokalakis, 1981; Spencer, 1988). A pesar de estas discrepancias, en situaciones donde la capacidad de eliminación de Mg por el riñón está reducida de forma significativa, la absorción intestinal siempre excederá a la excreción renal.

Este hecho explica la concentración ligeramente elevada de Mg sérico que presentan algunos pacientes con IRC, así como la aparición de hipermagnesemia severa tras la administración de laxantes o antiácidos que contienen Mg (Coburn, 1969; Matsuo, 1995).

En la población en diálisis no es infrecuente el hallazgo de hipermagnesemia (Gonella, 1981; Nilsson, 1984; Saha, 1996; Navarro, 1997; Navarro, 1998), existiendo muy buena correlación entre los niveles séricos de Mg total y Mg iónico. Estudios en HD y DP han demostrado que la concentración de Mg sérico en estos pacientes varía en función del nivel de este ión en la solución de diálisis. Una reducción o un aumento del nivel de Mg en el líquido de diálisis produce respectivamente un descenso o una elevación de su concentración plasmática (Nair, 1979; Gonella, 1983; Ahsan, 1995; Hutchinson, 1996).

✓ **FÓSFORO**

Los compuestos de fósforo intervienen en funciones vitales para los seres vivos, por lo que está considerado como un elemento químico esencial.

El fósforo es un elemento mayoritariamente intracelular. Como molécula de Pi (fosfato inorgánico), forma parte de las moléculas de ADN y ARN, y las células lo utilizan para almacenar y transportar la energía mediante el adenosín trifosfato. Además, la adición y eliminación de grupos fosfato a las proteínas, fosforilación y desfosforilación, respectivamente, es el mecanismo principal para regular la actividad de proteínas intracelulares y de este modo el metabolismo celular. Asimismo, regula la liberación de O₂ de la hemoglobina por su relación

con la síntesis de 2-3-difosfoglicerato intraeritrocitario y ejerce un papel esencial en la regulación del metabolismo del calcio, de la vitamina D y de la hormona paratiroidea.

En el plasma se encuentra como fosfato (PO_4) y la fracción unida a proteínas es sólo un 15% del total. Las cifras normales en sangre en adulto se consideran entre 2.5 y 5 mg/dl.

En el mantenimiento de los niveles de fosfato sérico intervienen la vitamina D, que favorece su absorción intestinal y la PTH que incrementa la excreción renal (Montoliu, 1994).

El hiperparatiroidismo secundario a la ERC comienza precozmente en la evolución de la enfermedad renal, habitualmente con filtrados inferiores a 65-70 ml/min. En los estadios 4 y 5 la PTH está casi siempre muy elevada (con valores muy diferentes según el paciente), el calcio suele estar bajo (muy frecuentemente en rango de hipocalcemia), el calcitriol está bajo y el fósforo puede estar normal, (en rango alto) ó destacar la hiperfosfatemia. Para controlar el fósforo sérico, el mayor beneficio se obtiene con un menor estímulo de la PTH, una mayor síntesis de alfa-1-hidroxilasa y, en consecuencia un mejor control de los niveles de calcio. Existen al menos dos formas de lograrlo: por un lado, adecuar la restricción proteica (y consecuentemente del fósforo) al grado de insuficiencia renal crónica (Takeda, 2007) y por otro lado, de un modo complementario utilizar captadores ó ligantes del fósforo como el acetato ó el carbonato de calcio que tienen la ventaja adicional de aportar calcio y de corregir la acidosis metabólica (NAC, 2007).

El sevelamer ó el carbonato de lantano son otras moléculas, de mas reciente uso que obvian algunos de los problemas de los clásicos quelantes del fósforo (Sturtevant, 2004; Cozzolino, 2007).

El manejo de la hiperfosfatemia en la ERCA y las diversas posibilidades terapéuticas es objeto de estudio de numerosos grupos en los últimos años dada su relevancia clínica entre la que destaca el hecho de ser un importante factor de riesgo cardiovascular al contribuir, entre otras cosas, a la calcificación endotelial (Cannata-Andía, 2002; Loghman-Adham, 2003; Lorenzo, 2004; Qunibi, 2004; Ritz, 2005; Kuhlmann, 2006).

Se ha postulado que la pauta de diálisis corta diaria puede ser una estrategia a considerar para la reducción del fósforo sérico (Achinger, 2005).

✓ **AZUFRE**

Es un no metal abundante. El azufre se encuentra en sulfuros y sulfatos. Es un elemento químico esencial, necesario para muchos aminoácidos y por consiguiente también para las proteínas.

Los aminoácidos cisteína, metionina, homocisteína y taurina (producto final de los aminoácidos sulfurados) contienen azufre, al igual que algunas enzimas y vitaminas, siendo el constituyente principal de las queratinas.

Los enlaces disulfuro entre polipéptidos son de gran importancia para la estructura y ensamblaje de las proteínas. Participa en la síntesis del colágeno, neutraliza los tóxicos y contribuye en la secreción de bilis.

El exceso de azufre se elimina con la orina y su déficit retrasa el crecimiento.

Los requerimientos de sulfato de la dieta son fácilmente cubiertos al consumir aminoácidos que contienen azufre. A diferencia del caso del sodio y el cloro, el sudor contiene poco sulfato y no constituye una vía de pérdida significativa de azufre. Dado que numerosos constituyentes orgánicos contienen azufre, se requiere un consumo adecuado de sulfato de las proteínas de los alimentos, agua y bebidas para remplazar las pequeñas cantidades perdidas en orina y heces (Institute of Medicine, 2004).

Los aminoácidos que contienen azufre son los más potentes moduladores del metabolismo lipídico, contribuyendo al aumento del HDL-Colesterol (“High density lipoprotein”) y al descenso de LDL-Colesterol (“low density lipoprotein”). Por tanto se han propuesto como protectores de arteriosclerosis, así como de síndrome metabólico, (Oda, 2006).

El metabolismo de los aminoácidos que contienen azufre y de los sulfidrilos está alterado en los estadios avanzados de la enfermedad renal crónica (ERC). La hiperhomocisteinemia y sus implicaciones clínicas es un tema estudiado en los últimos años por numerosos autores, siendo indiscutible que es un factor de riesgo para la arterioesclerosis (Fort, 2005; Van Guldener, 2005 y 2006; Suliman, 2006; Clements, 2006; Jacobsen 2006; Soubassi, 2007).

Se sabe muy poco sobre el efecto del estado nutricional sobre los aminoácidos que contienen azufre y los sulfidrilos en los pacientes con ERCA. En el trabajo de Suliman en 2002 (que profundiza en este tema) todos los pacientes con ERCA (en hemodiálisis y en diálisis peritoneal) con malnutrición, tenían hiperhomocisteinemia, encontrándose también elevados los niveles en sangre de cisteína, ácido cisteinsulfínico, gammaglutamilcisteína, glutatión y cisteinglicina, siendo asimismo significativamente mayor el contenido en plasma de sulfato frente a controles sanos. Sin embargo, encontraron disminuídos los niveles de taurina y metionina en los enfermos renales malnutridos. Dicho estudio concluye que el estatus nutricional, así como los niveles séricos de albúmina de los pacientes con ERCA, influyen en las concentraciones de aminoácidos sulfurados y de sulfidrilos (Suliman, 2002).

Los mismos autores, en un estudio previo, encontraron que los niveles de metionina y de taurina estaban disminuídos en los pacientes en programa de hemodiálisis. La homocisteína y la cisteína así como el ácido cisteinsulfínico se encontraban elevados en los pacientes con ERCA. Se observó que los porcentajes de proteína transportadora de homocisteína y de cisteína eran mayores en los pacientes en diálisis que en los de prediálisis. La hemodiálisis puede, para estos autores, normalizar los niveles de proteína transportadora de cisteína y reducir los de la proteína transportadora de homocisteína, hasta un 26%, pero no normalizarlos (Suliman, 1997).

El sulfito endógeno es generado durante el metabolismo de los aminoácidos que contienen azufre (Shih, 1977; Griffit, 1987).

El trabajo de Kajiyama en 2000 estudió el comportamiento del sulfito engógeno en los pacientes con ERCA, encontrando cifras elevadas en suero de dicho metabolito en comparación con los controles sanos. Describió una correlación positiva entre el sulfito sérico y la creatinina en los pacientes en prediálisis, lo que demostró que la reducción de la función renal contribuye a la elevación del sulfito sérico. La hemodiálisis se asoció con una reducción temporal del sulfito sérico, sugiriendo que, al menos una parte del mismo se encuentra en una forma dializable (Kajiyama, 2000).

✓ **COLORO**

Se trata de un elemento químico esencial que se encuentra formando parte de cloruros y cloratos, sobre todo en forma de cloruro de sodio.

La ingesta procede en su mayoría de cloruro sódico. El Instituto de Medicina (IOM por sus siglas en inglés) de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos establece el Consumo Adecuado de sal en 3.8 g/día (1.5 g de sodio y 2.3 g de cloruro) "...para cubrir las pérdidas de sodio en sudor, en individuos no aclimatados que están expuestos a altas temperaturas o que se vuelven físicamente activos...". El IOM sugirió un nivel de Límite Superior de Consumo (UL) de 5.8 g de sal (2.3 g de sodio) por día (IOM, 2004).

Las cifras normales en sangre de cloro en adulto oscilan entre 95 y 110 mEq/l. El exceso se elimina por la orina y el sudor fundamentalmente.

El Cl^- es el anión más abundante en suero junto con el CO_3H^- . Las cifras normales de ambos son utilizadas para establecer el anion gap que se expresa con la fórmula: $\text{Na}^+ + (\text{Cl}^- + \text{CO}_3\text{H}^-)$ y que representa el valor de los aniones no medidos en las determinaciones analíticas clínicas habituales, pero que equilibran las diferencias entre cargas positivas y negativas. Las proteínas plasmáticas cargadas negativamente así como los fosfatos, los sulfatos y diversos aniones orgánicos constituyen ese hueco aniónico.

La insuficiencia renal crónica es una de las causas más frecuentes de acidosis metabólica con anion gap elevado, en la que se acumulan fosfatos, sulfatos y aniones orgánicos.

Cuando la causa de acidosis metabólica es una pérdida de CO_3H^- igual que cuando se acumula en el organismo un ácido compuesto por H^+ más un anión, la disminución de CO_3H^- , se ve compensada con una reposición de éste con Cl^- , pues el riñón reabsorbe activamente ClNa para mantener un volumen circulante adecuado.

Entre las causas de acidosis metabólica con anión gap normal, destacan las pérdidas digestivas de CO_3H^- y la infusión de ClH ó fluidos intravenosos con lisina, arginina, etc, que contienen Cl^- , así como las acidosis tubulorrenales. Tanto las pérdidas digestivas de CO_3H^- como las acidosis tubulorrenales condicionan una disminución del volumen extracelular, por lo que el riñón reabsorbe activamente ClNa . Esta captación del Cl^- compensa la disminución de CO_3H^- y determina el tipo de acidosis metabólica hiperclorémica con anión gap normal (Montoliu, 1994).

✓ **POTASIO**

Es un elemento químico esencial.

El K^+ es el principal ión intracelular de cuerpo humano, que contiene aproximadamente 3.500 mEq de los que el 98% se halla en el interior de la célula. Los mayores reservorios son el músculo esquelético y el hígado. Solamente el 2% del potasio total del organismo está en el espacio extracelular, siendo este el que se mide en la práctica clínica, oscilando entre 3.8 y 5.2 mEq/l.

El organismo regula su balance de potasio mediante la ingesta y la eliminación renal. Las pérdidas fecales en condiciones normales son sólo de unos 10 mEq/día. La concentración de potasio en sudor rara vez excede de 10 mmol (390 mg)/litro.

La ingesta adecuada de potasio es importante para disminuir la presión sanguínea, aminorar los efectos adversos del consumo de sal sobre la presión sanguínea, reducir el riesgo de cálculos renales, y potencialmente para reducir la pérdida de hueso. El IOM recomendó un “Consumo Adecuado” de 4.7 g/día de potasio porque no puede establecerse un “Requerimiento Promedio” o una “Ingesta Diaria Recomendada” (RDA) (IOM, 2004).

El ion K^+ está presente en los extremos de los cromosomas (en los telómeros), estabilizando la estructura. Asimismo, el ión hexahidratado (al igual que el correspondiente ion de magnesio) estabiliza la estructura del ADN y del ARN compensando la carga negativa de los grupos fosfato.

La bomba de sodio es un mecanismo por el cual se consiguen las concentraciones requeridas de iones K^+ y Na^+ dentro y fuera de la célula (concentraciones de iones K^+ más altas dentro de la célula que en el exterior) para posibilitar la transmisión del impulso nervioso.

El descenso del nivel de potasio en la sangre provoca hipopotasemia y el aumento, hiperpotasemia. La insuficiencia renal es la causa mas importante de aumentos séricos de potasio y se presenta en fases avanzadas, cuando el filtrado glomerular es inferior a 20-10 ml/min. Esto se atribuye a la disminución de producción de renina y, en consecuencia de aldosterona. A menudo se asocia acidosis tubulorrenal hiperclorémica (Montoliu, 1994). Además, en el caso de los pacientes en hemodiálisis la heparina puede contribuir a la presencia de hiperpotasemia (Sherman, 2000).

El control del potasio sérico es un objetivo trascendental, al tiempo que difícil en los pacientes con ERCA, con ó sin tratamiento sustitutivo renal. Numerosas publicaciones analizan este hecho (Kopple, 2001; Kim, 2002; Lenz, 2004; Beto, 2004; Nanovic, 2005; Kaisar, 2006).

Hay distintas estrategias por las que los pacientes con ERCA evitan la hipercaliemia, como la restricción del potasio de la dieta a 40-60 mmol/día y el aumento de la excrección renal de potasio inducido por la aldosterona, en los túbulos distales y en el epitelio del colon. Aunque esta adaptación renal e intestinal es importante en los estadios finales de la ERC, el movimiento del potasio al interior de la célula es un mecanismo de gran importancia en la hiperpotasemia aguda, y ocurre a diario en la fase postprandial, a través del paso de este catión a las células hepáticas, mediado por insulina (Musso, 2004).

El trastorno más frecuente en relación con el potasio en los pacientes en hemodiálisis es la hipercaliemia. El potasio se retira de la sangre fundamentalmente mediante difusión durante la diálisis. En hemodiálisis, se retira una cantidad de entre 70 y 150 mmol por sesión y la utilización de líquidos de diálisis sin glucosa así como la hiperpotasemia pueden incrementar dichas cifras.

La hemofiltración elimina aproximadamente 60 mmol de potasio por sesión. Sin embargo en la diálisis peritoneal, a pesar de la relativamente escasa pérdida diaria de potasio con el tratamiento (entre 30/40 mmol/día), la alteración electrolítica más frecuente es la hipocaliemia, probablemente originada por el movimiento de K^+ hacia el interior de las células mediado por la insulina, producida en respuesta a absorción de glucosa desde la solución de diálisis (Musso, 2004).

Kovesdy et al, examinaron el balance de potasio durante la sesión de hemodiálisis y las fluctuaciones asociadas en el potasio sérico. (Kovesdy, 2007).

La tendencia en los últimos años al respecto de la prescripción de los fluidos de diálisis está cambiando, del uso de una solución estandar prefijada para todos los pacientes, a una individualización de la composición de los electrolitos y de la solución tampón, no sólo durante la sesión de diálisis sino dentro de la propia sesión (“profiling”, perfiles) con el propósito de proporcionar a cada paciente una óptima purificación de sangre, así como una buena tolerancia (Locatelli, 2004). Este hecho dificulta la extrapolación de resultados así como la extracción de conclusiones generales para una población que se basen en un grupo, cuando se hacen estudios sobre cuantificación de elementos, como ocurre en nuestro trabajo.

✓ **CALCIO**

Se trata de un macro-elemento (1000 a 1250 g) del que el 90% se encuentra en el esqueleto óseo. Sus cifras normales en sangre en adulto son entre 8.5- y 11 mg/dl.

La aportación de calcio está relacionada con la alimentación y se ve favorecida con la vitamina D. La ingesta diaria debe oscilar entre 1.000 y 1.500 mg/día.

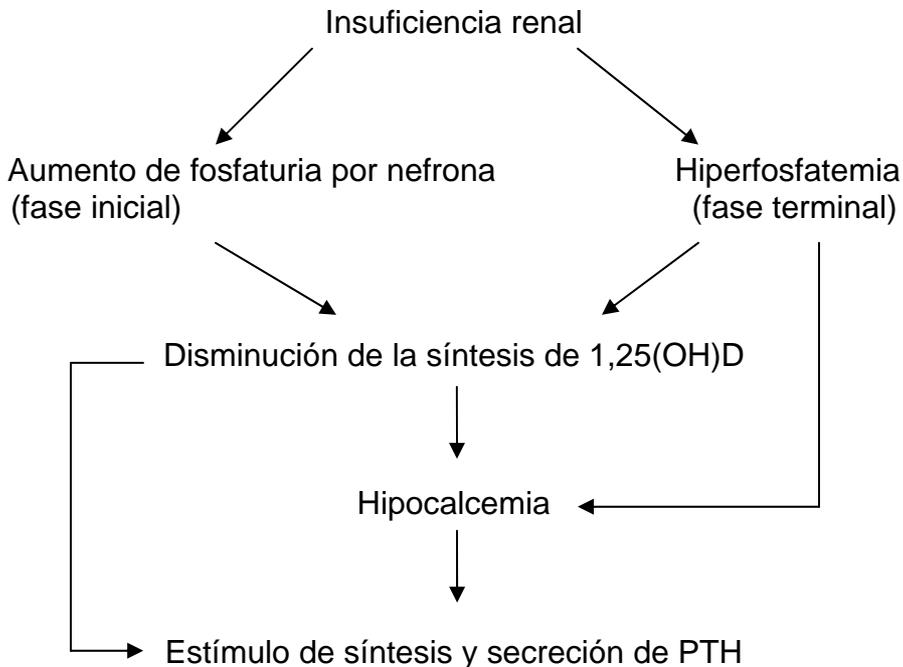
El calcio actúa como mediador intracelular cumpliendo una función de segundo mensajero. Así, el ion Ca^{2+} interviene en el metabolismo del glucógeno y, junto con el K y el Na interviene en la contracción de los músculos. También está implicado en la regulación de algunas enzimas quinasas que realizan funciones de fosforilación, por ejemplo la proteína quinasa C (PKC), y realiza unas funciones enzimáticas similares a las del magnesio en procesos de transferencia de fosfato (por ejemplo, la enzima fosfolipasa A_2). También controla la ionización a través de la permeabilidad de las membranas celulares y favorece la actividad plaquetaria y la neurológica a través de la liberación de los neuro-mediadores, permitiendo la transmisión de señales.

Su acción es favorecida por el hierro, el magnesio, el manganeso, las vitaminas A, B6 y C. Es perturbada por el plomo, el cadmio, el aluminio, y los ácidos monocarbónicos.

El calcio plasmático circula en un 40% unido a las proteínas (sobre todo a la albúmina) y aproximadamente un 5-10% forma compuestos con fosfatos y citratos. El resto corresponde al calcio iónico

que es biológicamente activo. Entre las causas de hipocalcemia destacan la hipoalbuminemia, la alcalosis, el déficit de producción de PTH, el déficit de vitamina D (propio de la Enfermedad Renal Crónica y Fracaso Renal Agudo), el defecto de la movilización del calcio óseo, el exceso de captación ósea del calcio, la calcificación de los tejidos blandos, ó la hiperfosforemia.

En la insuficiencia renal, la hipocalcemia tiene un origen multifactorial (Montoliu, 1994). El mecanismo fisiopatológico por el cual se desarrolla el hiperparatiroidismo secundario en la insuficiencia renal crónica, se resume en el siguiente esquema:



El fósforo sérico no se eleva hasta que el filtrado glomerular es inferior al 20-25% de los valores normales debido a que aumenta la excreción por las nefronas indemnes. Por tanto, en estadios iniciales de insuficiencia renal, el incremento de la fosfaturia inhibe la 1-alfa hidroxilasa y, en consecuencia, se produce un déficit de 1,25 (OH)₂D que estimula la secreción de PTH y ésta, a su vez, favorece la síntesis de calcitriol.

Las glándulas paratiroides poseen receptores para el 1,25 (OH)₂D que regulan la síntesis de PTH. Con la progresión de la insuficiencia renal, este efecto compensador de la PTH no es suficiente, y los niveles de 1,25 (OH)₂D se mantienen bajos. Así, en esta fase aparece la hipocalcemia, que es un potente estímulo para la secreción de PTH. En estadios avanzados de insuficiencia renal, el nivel de fósforo sérico aumenta y contribuye a la hipocalcemia por efecto directo sobre el calcio sérico.

1.4. Pelo

1.4.1. Histología del pelo

Los pelos son elementos cutáneos queratinizados. Están distribuidos por toda la superficie de la piel, en número, longitud y espesor variable, a excepción de ciertas regiones (palmas, plantas, cara lateral de los dedos, labios y ciertas partes de los genitales).

Son filamentos córneos flexibles y resistentes producidos por la dermis. Poseen una porción libre que corresponde al tallo, que se proyecta sobre la superficie de la epidermis, y una parte fija, la raíz del

pelo, que se extiende hacia el interior de la dermis. Dicha estructura tiene un papel importante en la termorregulación.

Cada pelo, procede de una invaginación tubular de la epidermis que se hunde en la dermis. Esta invaginación, constituye la vaina epitelial externa del pelo que se adelgaza progresivamente a medida que se aleja de la superficie cutánea. Esto se debe a la desaparición de las capas superficiales (comenzando por el estrato córneo), lo que hace que en la región más profunda, la vaina epitelial externa esté reducida a una sola capa de células, correspondientes al estrato germinativo de la epidermis. En esta capa epitelial externa es donde desembocan, a nivel de la región media, las glándulas sebáceas.

En su extremo profundo, la invaginación epidérmica se abulta, constituyendo una masa de células matrices que rodean y cubren una papila de tejido conectivo muy vascularizado, dependiente de la dermis. Estas células matrices proliferan y darán lugar a células epiteliales que se queratinizan y cuya progresión se hace hacia la superficie cutánea configurando la vaina epitelial interna y el pelo propiamente dicho. La vaina epitelial externa rodea a estos elementos sólo a nivel del tallo del pelo. La vaina epitelial interna está presente hasta la desembocadura del conducto excretor de la glándula sebácea (Poirier, 1985).

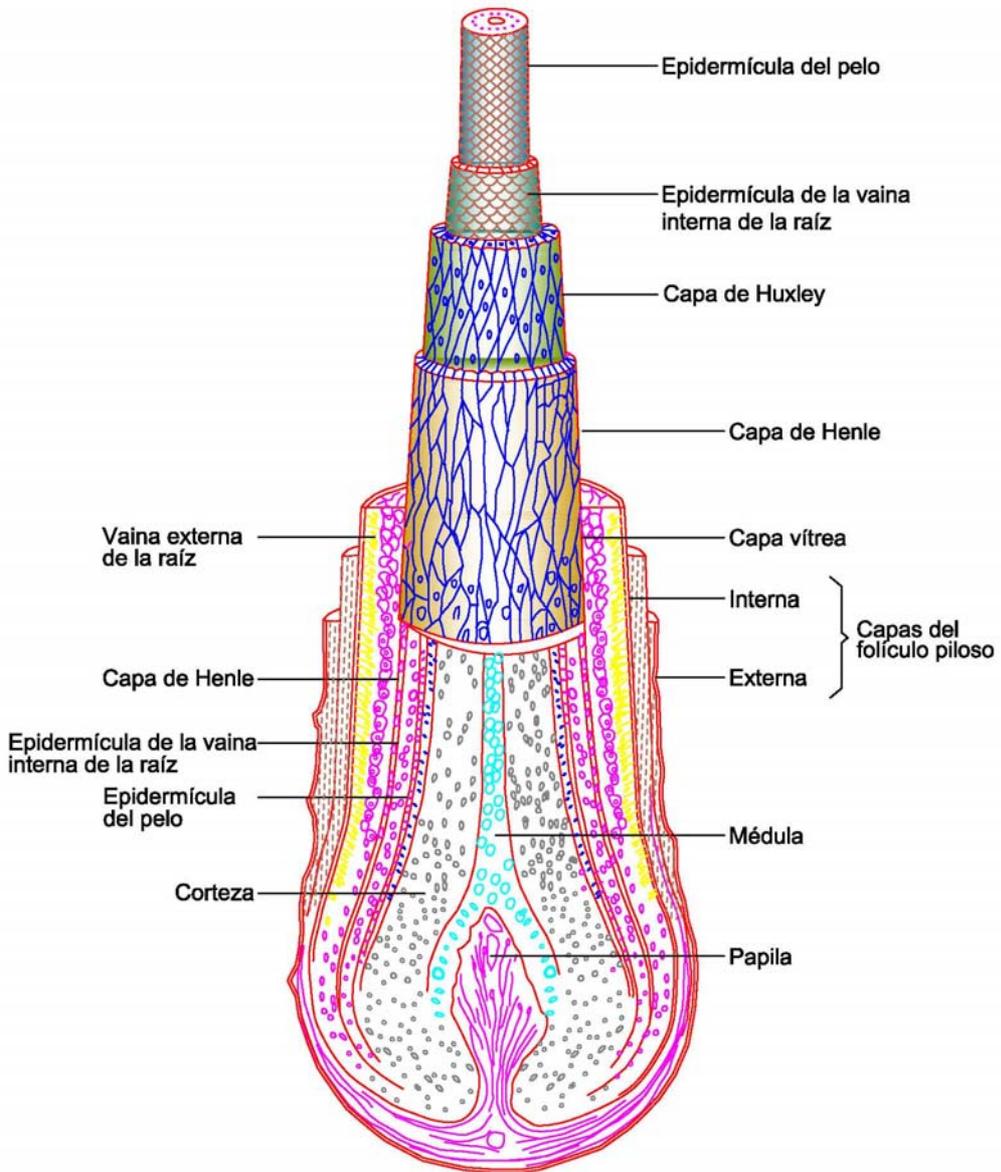


Figura 2: Capas del pelo. Corte longitudinal. Tallo y Raíz

El pelo propiamente dicho está formado por células epiteliales queratinizadas. Su superficie está cubierta por la cutícula del pelo ó epidermícula, una capa de escamas que se superponen de abajo hacia arriba, cuyos contornos son los que determinan el característico dibujo de la superficie del pelo. La cutícula es muy resistente a los agentes químicos.

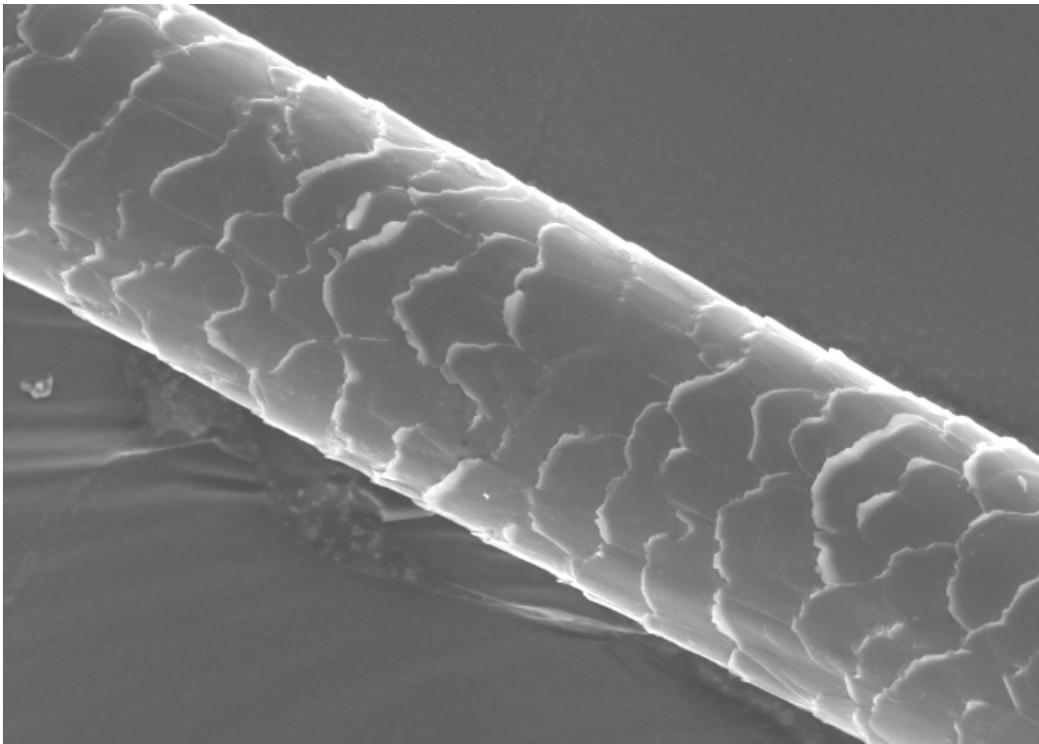


Figura 3: Pelo al microscopio electrónico (700 Aumentos)

La superposición de las escamas a la manera de las tejas de un tejado (imbricación) da lugar a la rugosidad de la superficie del pelo (contorno en sierra, apreciable cuando observamos un corte longitudinal del pelo al microscopio electrónico de barrido). Ello permite una mejor fijación del tallo en la vaina de la raíz.

La epidermicula procede de una capa de células pequeñas y claras que se encuentra en la superficie externa del bulbo.

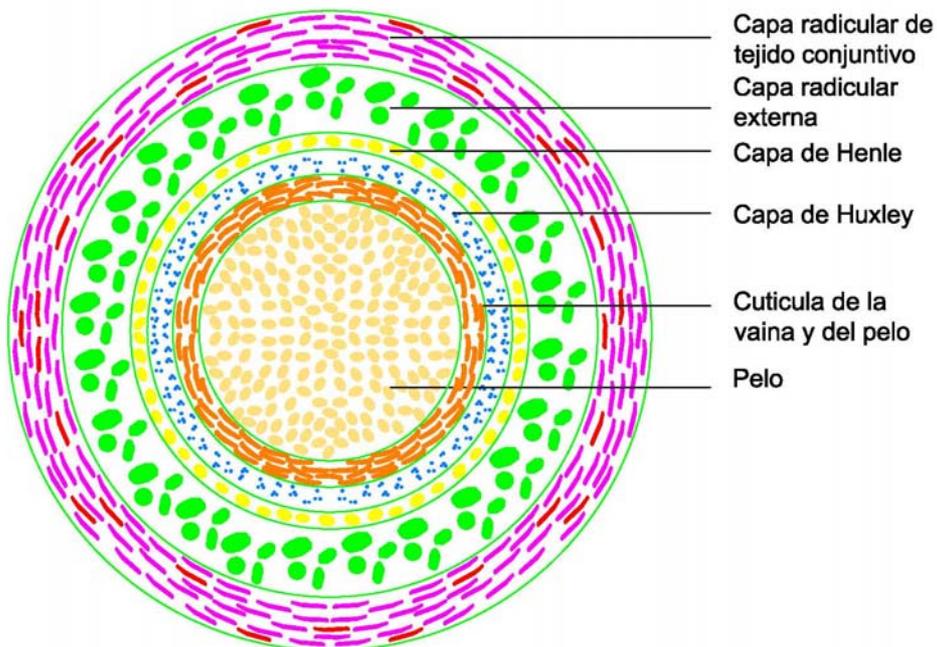


Figura 4: Capas del pelo. Corte transversal

La masa principal del pelo está constituida por una corteza extraordinariamente resistente que rodea en forma de tubo a la médula. El cuerpo celular queratinizado de las células corticales está surcado por tonofibrillas anisótropas. La resistencia mecánica del pelo se debe a la presencia de este sistema de tonofibrillas.

El pigmento granuloso ó disuelto se distribuye por los elementos de la corteza. Con la edad, disminuye la pigmentación, a lo que se suma la aparición de vesículas en la sustancia medular. Estos factores son los que dan primero color gris al pelo y más tarde, producen la canicie.

La médula está formada por células aplanadas, que se disponen muchas veces a la manera de pilas de monedas. Tales células están débilmente pigmentadas y contiene unos gránulos acidófilos y birrefringentes (trichialina). Las células medulares se queratinizan parcialmente y en ellas se encuentran vesículas además de restos nucleares. La médula es el componente más variable del pelo: puede estar muy desarrollada, ser irregular ó incluso estar ausente. Cuanto menor es la proporción de sustancia medular y mayor es la cortical, es decir, cuantas más tonofibrillas queratinizadas haya, mayores son la resistencia y elasticidad del pelo.

La alfa-queratina, la sustancia córnea del pelo, muy rica en cistina, junto con la fibroína y la colágena, pertenecen al grupo de las escleroproteínas. Estas proteínas son muy difíciles de disolver en agua, álcalis y ácidos y también son resistentes a las enzimas proteolíticas. La composición química del pelo guarda íntima relación con las propiedades mecánicas y óptica del mismo. La cutícula y la corteza son birrefringentes.

La formación del pigmento melánico, que se encuentra principalmente en la capa cortical, se produce en los melanocitos ramificados del bulbo piloso. Una vez captado por las células jóvenes del pelo, ese pigmento es arrastrado por la corriente celular a lo largo del tallo. En la formación del pigmento desempeñan un papel importante las

enzimas mitocondriales de los melanocitos. El pelo gris y la canicie fisiológica se deben a una disminución de la vitalidad de los melanocitos.

La vaina epitelial interna que se percibe a partir de la desembocadura de la glándula sebácea está formada por tres capas de células queratinizadas en los segmentos superiores y que, de dentro a fuera son:

- Cutícula de la vaina interna de la raíz
- Capa de Huxley
- Capa de Henle

La estructura de la cutícula de la vaina epitelial interna, que proviene de células claras pequeñas, recuerda mucho a la de la cutícula del pelo (epidermicula). También está constituida por una capa de células aplanadas, imbricadas como las tejas de un tejado. Estas células se engranan como las escamas de la cutícula del pelo.

La capa de Huxley está constituida por una a tres filas de células poligonales con núcleo, en cuyo citoplasma aparecen gránulos acidófilos de trichialina. Estas inclusiones viscosas van desapareciendo en dirección a la superficie a medida que progresa la queratinización. En la capa de Henle, que rodea inmediatamente a la de Huxley, se introducen prolongaciones delgadas de las células, sobre todo en las partes superiores de la vaina. De aquí que en los cortes transversales, parezca como si la vaina de Huxley estuviera provista de dientes entre los cuales quedan situados los elementos de la capa de Henle. En esta última capa, de una sola hilera de células aplanadas, la queratinización es más rápida que en la capa de Huxley: los núcleos resultan destruidos en su mayor parte y los gránulos de trichialina son aquí más numerosos. Por último,

las células de esta capa se transforman en escamas córneas más o menos romboidales que en algunos sitios están separadas por espacios, sobre todo en las partes más altas. En esos espacios se introducen prolongaciones de las células de Huxley. Las tres capas de la vaina interna de la raíz acaban por unirse para constituir una capa córnea única que se fragmenta en grumos. Esos fragmentos son expulsados al exterior junto con la secreción de las glándulas sebáceas.

Se desconoce la significación funcional de la complicada estructura de la vaina interna de la raíz que es la que origina la imagen ornamental que se observa en la sección transversal del pelo (Bargmann, 1981).

El conjunto de estas estructuras epiteliales que constituyen el folículo piloso, esto es, el pelo propiamente dicho, la vaina epitelial interna y la vaina epitelial externa, está rodeado por una vaina conjuntiva laxa que está constituida por fibrillas de colágena y elásticas dirigidas preponderantemente en sentido longitudinal, entre las cuales existen unas células alargadas que quizás posean propiedades contráctiles, lógicamente formadas todas ellas por elementos de la dermis. Esta vaina conjuntiva recibe el nombre de saco fibroso del pelo y en el seno del mismo se encuentran los vasos sanguíneos y las fibras nerviosas sensitivas, que resultan de especial importancia para su histofisiología.

1.4.2. Composición química del pelo

✓ **Proteínas**

El principal componente del pelo es proteico, ya que las proteínas suponen el 65-95% de su peso. El resto lo componen agua, pigmento, lípidos y oligoelementos.

La mayor parte de las queratinas se encuentran en las células corticales.

Las proteínas son queratinosas y se forman por la condensación de polímeros de aminoácidos. Hay material queratinoso de dos tipos, uno obtenido por reducción que se denomina “querateínas”, y otro por oxidación, que son “queratosas”, S-carboximemetil querateínas (proteínas SCMK). Las proteínas SCMK obtenidas por reducción se dividen en un grupo de bajo contenido en azufre (SCMKA proteínas, de peso molecular, 45.000) y un grupo de alto contenido en azufre (SCKB proteínas, de peso molecular 20.000). Suponen el 60% y 30% respectivamente de las proteínas totales del pelo. Tras la oxidación las queratosas pueden dividirse en alfa y gamma-queratosas que tienen el mismo contenido en azufre que las queratinas SCMKA y SCMKB respectivamente (Dawber, 1991). Además de estos dos grupos, entre el 2 y el 3% de proteínas está compuesto por otras proteínas heterogenias pobres en azufre y ricas en glicina y tirosina. Mediante métodos histoquímicos electrónicos se ha demostrado que en la corteza del pelo, las proteínas ricas en azufre predominan en la matriz y las pobres en azufre en la proteína filamentosa.

El análisis elemental de los cabellos demuestra que están formados por elementos como el carbono (49-50,5%), hidrógeno (6,4-6,5%), oxígeno (21-26,6%), azufre (4-5%) y nitrógeno (14-16%) y una serie de aminoácidos que constituyen las cadenas polipeptídicas de la queratina. En la Tabla 13 se relaciona la composición de aminoácidos del pelo normal, aunque las cantidades indicadas pueden variar mucho dependiendo de diferentes factores: genéticos, desgaste, dieta, tratamientos cosméticos y el método analítico utilizado. En general, el cabello del varón contiene más cistina que el de la mujer, igual que el cabello oscuro contiene más cistina que el claro. La punta del cabello contiene significativamente menos cistina que el extremo proximal; lo contrario es válido para el ácido cisteico (Camacho, 1996). Tanto por su peso como por su volumen, la corteza constituye la mayor parte del tallo piloso; los estudios analíticos referidos a la totalidad del tallo son muy parecidos a los de la corteza. La médula contiene muy poca cistina y muy poco azufre y, relativamente, grandes cantidades de aminoácidos ácidos y básicos y de hidroxiaminoácidos (Dawber, 1991).

Desde el punto de vista biomolecular se conocen al menos 20 queratinas epiteliales (K1-K20) y 10 queratinas distintas en el pelo (Hernández-Martín, 2005). Cada una de ellas es producto de un único gen, localizado en el cromosoma 17 en el tipo I y en el cromosoma 12 en el tipo II (Borden, 1993), y se expresan como heterodímeros obligados, es decir, los filamentos intermedios formados por una queratina de tipo I (K9 –K20) se unen obligatoriamente a un filamento intermedio compuesto por queratina de tipo II (K1-K8) (Holbrook, 1993).

La presencia de estos pares de queratinas es muy específica del tejido y grado de diferenciación tisular. Así en el estrato basal de la epidermis se encuentra el par K5-K14, mientras que en capas mas altas de la epidermis es sustituido por el par K1-K10 y la queratina K2e (menos en las palmas y las plantas donde se agrupan la K1 y la K9). Las uñas y las células germinales del pelo expresan las queratinas K6, K4 y K13 (Smack, 1994).

TABLA 13: Aminoácidos del pelo (residuos por 100) (Camacho, 1996)

Cistina	17,5	Alanina	4,8
Serina	11,7	Prolina	3,6
Ácido glutámico	11,1	Lisina	2,8
Treonina	6,9	Isoleucina	2,7
Glicina	6,5	Tirosina	1,9
Leucina	6,1	Triptófano	1,8
Valina	5,9	Fenilalanina	1,4
Arginina	5,6	Histidina	0,8
Ácido aspártico	5,0	Metionina	0,5

✓ **Agua**

El contenido de agua del pelo es importantísimo admitiéndose que cuando se impregna en agua aumenta su peso en un 12 – 18%. El pelo es higroscópico. El proceso de absorción es muy rápido pues en los cuatro primeros minutos absorbe el 75%. La capacidad de absorción del agua de las queratinas se debe a los grupos amino y guanidino, especialmente en medios donde hay poca humedad.

Las zonas preferentes de hidratación son las uniones peptídicas. Se supone que en ambientes de humedad relativamente baja (<25%) las moléculas de agua se unen en las zonas hidrofílicas mediante puentes de hidrógeno. Al aumentar la humedad, se absorbe mayor cantidad de agua, lo que hace descender la fuerza de unión del agua previamente ligada a las proteínas. Si la humedad relativa supera el 80% el agua tiene cada vez mas importancia en la absorción acuosa.

✓ **Lípidos**

Los lípidos del pelo son fundamentalmente sebo y las fracciones cromatográficas obtenidas son ácidos grasos libres y grasas neutras del tipo de los ésteres, glicerol, ceras, hidrocarburos y alcoholes.

Se ha demostrado que en la pubertad, los lípidos aumentan en ambos sexos. Disminuyen con la edad, en las mujeres, pero en distinta proporción que en el hombre. El pelo negroide produce más lípidos que el pelo caucásico. En los niños el contenido en esqualeno es aproximadamente una cuarta parte del de los adultos, mientras el colesterol se encuentra en proporciones similares. No existe diferencia en el contenido en alcoholes grasos de los lípidos del pelo humano en relación con la edad o el sexo.

1.4.3. Oligoelementos en el pelo

Se sabe relativamente poco sobre las propiedades fisicoquímicas del pelo en la enfermedad, pero las indicaciones de la importancia de trazas de elementos, tales como el cobre (Cu), son obvias en algunas alteraciones, como por ejemplo la enfermedad de Menkes (Collie, 1980). El alto contenido en azufre que es característico del pelo normal está alterado en la tricotiodistrofia (Gummer, 1984) y se correlaciona con hallazgos morfológicos característicos (Gummer, 1985).

El pelo y las uñas son vías de excreción, aunque no las principales, de diversos metales pesados como cadmio (Cd), plomo (Pb), magnesio (Mg) y mercurio (Hg), pero son escasas las publicaciones sobre la distribución de trazas de estos elementos en el pelo.

Desde hace tiempo se ha indicado que la contaminación es uno de los problemas más serios encontrado en el análisis elemental del pelo. La técnica de toma de muestra debe ser elegida en función del objeto de la investigación. Como el pelo del cuero cabelludo se expone continuamente al medio ambiente, siempre ha de tenerse en cuenta la contaminación. Al analizar los elementos suele ser interesante conocer los que se incorporan endógenamente. La parte virgen del tallo piloso, no expuesta, es decir, la parte próxima al infundíbulo del folículo, es sin duda la menos contaminada, por lo que se debe escoger para realizar los estudios de la distribución de elementos en el pelo (Forslind, 1996). Este tipo de muestra suele obtenerse fácilmente arrancando los pelos con unas pinzas quirúrgicas con las puntas protegidas.

Se pinza un grupo de 3 – 6 pelos en una zona próxima al cuero cabelludo y se sacan tirando rápidamente en ángulo recto con respecto a la superficie del cuero cabelludo.

La zona donde se obtiene la muestra es de gran importancia, pues hay que tener en cuenta que los individuos con antecedentes hereditarios de alopecia androgenética pueden tener un notable aumento de pelos en telogen en la corona y regiones frontales, mucho antes de que se manifieste el patrón típico de pérdida de pelo. Por esto conviene recoger los pelos donde la distribución de folículos pilosos en anagen/telogen sea normal en ambos sexos en edades que suelen tener relevancia clínica, como por ejemplo de 6 a 60 años, (regiones temporales y occipital baja).

El análisis elemental del pelo puede proporcionarnos información valiosa sobre cómo se relaciona el contenido de elementos del pelo con la patofisiología de un individuo. La utilidad de las nuevas técnicas que permiten el análisis de pelos aislados ha sido investigada parcialmente, ya que tienen que realizarse estudios en poblaciones mayores que incluyan posibles factores raciales, geográficos y otros.

No se sabe a que grupo químico de la estructura capilar se unen los oligoelementos; sin embargo, la mayor parte del contenido metálico del pelo humano, probablemente esté integrado en la estructura de la fibra pilosa, como por ejemplo, las uniones salinas o los complejos coordinados con las cadenas laterales del pigmento o de las proteínas.

Los oligoelementos del pelo pueden tener diversa procedencia, exógena o endógena. Entre los de origen endógeno tienen importancia la matriz, la papila dérmica, las glándulas sebáceas, las glándulas ecrinas y apocrinas y la epidermis superficial. El medio ambiente contribuye también en gran manera, sobre todo la polución debido a la industria o el uso de cosméticos capilares. En diversas investigaciones se ha utilizado el cabello como índice sensible para estudiar la polución ambiental.

Los oligoelementos que con mas frecuencia se investigan en el pelo son As, Cd, Cr, Cu, Hg, Pb y Zn, aunque, dependiendo del método usado (activación nuclear, fluorescencia por rayos X, emisión o absorción atómica, microanálisis de rayos X, etc) pueden detectarse también C, N, O, F, Y, Mo, Sn, I, Sr, Tl y Bi (Dawber, 1991).

Debido a la gran variabilidad de los datos bibliográficos sobre los elementos del pelo y a los diferentes métodos utilizados para conseguirlos, cabe destacar la necesidad de tener una base de datos fiable sobre el contenido de elementos en el pelo.

El contenido total de residuos del pelo humano varía entre el 0,26 y el 0,94% del peso seco. Aunque el número de elementos reseñados en el pelo humano, depende como ya hemos dicho, del método utilizado se han detectado: Ca, Mg, Sr, B, Al, Si, Na, K, Zn, Cu, Mn, Fe, Ag, Au, Hg, As, Pb, Sb, Ti, W, Mo, I, P, Se, Cd, Cr, C, O, N, F, Y, Mo, Cd, Sn y Tl. La inmensa mayoría son de procedencia exógena, aunque algunas sustancias, como el As o el talio, empleados como venenos, se localizan en el pelo después de su ingestión.

Hay diversos elementos que son útiles para la comparación entre cuadros normales y patológicos. El azufre y otros elementos como el cobre, cinc y hierro, parecen ser sondas satisfactorias de la normalidad. Los electrolitos comunes, sodio, potasio, calcio y cloro, varían mucho, pero pueden tener valor en los estudios forenses y otras aplicaciones clínicas.

▪ *Elementos fisiológicos: Na, Cl, P, K, Ca*

Se han publicado trabajos en los que se cuantifican los elementos en una sección transversal de un solo pelo, mientras que otros estudian la distribución longitudinal de los elementos (Forslind B, 1996). También se han investigado las diferencias que hay en el contenido de elementos entre la sección de la raíz de un pelo y el tallo de un pelo totalmente queratinizado utilizando la técnica de análisis de fluorescencia de rayos X (FRX). Se presentan algunos ejemplos en la tabla 14 (Stocklassa, 2001).

Seta y cols (Seta, 1979) señalaron la dificultad para diferenciar entre Cl endógeno y Cl de origen medioambiental, incluyendo el sudor. Registraron mayores valores de Cl en lactantes y jóvenes de menos de 13 años, coincidiendo con que la densidad de glándulas sudoríparas es mayor en lactantes que en adultos.

TABLA 14: Contenido elemental (peso seco) de raíz y tallo piloso queratinizado (media de valores de 3 pelos de 10 sujetos sanos)

	<u>P</u>	<u>S</u>	<u>Cl</u>	<u>K</u>	<u>Ca</u>	<u>Fe</u>	<u>Ni</u>	<u>Cu</u>	<u>Zn</u>	<u>Br</u>	<u>Rb</u>
<u>Raíz</u>	4861	6686	1958	11,93	274	8	10	14	114	0	20
<u>Tallo</u>	9	22,22	534	0,4	217	9	8	17	101	0,3	0

▪ *Azufre*

Es característico de los tejidos queratinizados. Antes de disponer de métodos físicos, la determinación del azufre era una tarea química complicada que precisaba cantidades relativamente grandes de material para el análisis. Técnicas como el análisis de rayos X de dispersión de energía (XDE) y el análisis de la emisión de rayos X inducida por partículas (EXIP), permiten un análisis sensible. Existe coincidencia sobre que el contenido en azufre de un pelo es casi el 5% (por peso) (Seta, 1979; Forslind, 1990). En un estudio de la distribución de azufre en el pelo de individuos normales de raza caucasiana se dice que el valor medio de azufre en la totalidad de la población es de 4,9 +/- 0,8% (Forslind, 1986). Hay una diferencia fundamental entre los datos obtenidos por sonda de partículas, comparados con los obtenidos por la excitación primaria de la radiación mediante rayos X del azufre K-alfa. Las sondas de partículas proporcionan información sobre las capas superficiales y son, por tanto, sensibles a las características geométricas de la muestra. Como la radiación por rayos X del azufre K-alfa tiene una energía muy baja, significa que una matriz orgánica puede absorber eficazmente estos fotones, por lo que, al contrario que con las sondas de partículas, la excitación de los rayos X actúa sobre la sección transversal entera de una muestra de pelo, siendo relativamente insensible a la geometría de la muestra (Stokklasa, 2001).

Otro hallazgo es que el contenido de azufre en pelos aislados puede variar hasta +/-1% en una población (Forslind, 1986), aunque esto puede deberse a los efectos de autoabsorción relacionados con el grosor del pelo.

▪ *Zinc*

Parece ser una “referencia interna” mas fiable que el azufre. Por otro lado parece que el cociente Cu/Zn es bastante constante en los pelos normales y puede ser un indicador sensible de alteraciones en la formación de queratina en la raíz del pelo.

▪ *Cobre*

El contenido de cobre en el pelo es de aproximadamente 15-20 µg/g, es decir, cantidades traza (Eatough, 1974; Donma, 1993; Stocklassa, 2001).

El contenido de Cu del pelo normal suele ser menor que el umbral de detección del sistema de análisis de rayos X de dispersión de energías (XDE), pero es posible el análisis por emisión de rayos X inducida por protones (EXIP) ó fluorescencia de rayos X (FRX) (Stocklassa, 2001).

Existen pocos datos sobre la variación en una población normal (Bos, 1994).

Se ha detectado Cu en niveles significativos (1%) en casos como la coloración verdosa del pelo, utilizando un sistema de análisis de XDE. Parece que esta alteración pilosa se relaciona con el agua clorada del grifo ó de piscinas, que altera la endocutícula. La presencia de nitratos también parece aumentar la penetración de Cu en el pelo (Roomans, 1980).

- *Hierro*

Las cantidades de hierro son aproximadamente las mismas que la de Cu, es decir, 20µg/g, aunque los límites de los valores normales parecen ser algo mayores (Stocklassa, 2001).

La importancia actual de las modificaciones en los niveles de Fe, no ha sido suficientemente valorada ni investigada y, además, falta la correlación con el nivel sanguíneo. Potencialmente, los niveles de Fe en el pelo, pueden ser una forma eficaz de control de la situación del Fe en las mujeres embarazadas y en aquellos cuadros en los que el contenido de Fe sanguíneo se refleje en la evolución de la alteración.

- *Selenio, Bromo y Rubidio*

La presencia de Bromo y de rubidio en la raíz pilosa es un nuevo hallazgo de la técnica FRX (Stocklassa, 2001).

Las cantidades de Rb que se comprueban son proporcionales a las de K, al que sustituye en los experimentos fisiológicos (Selin, 1991). Pero el verdadero significado de este hallazgo no se ha establecido porque falta información acerca de los niveles de Rb en el transfondo medioambiental. Quizás, el mismo razonamiento sea válido para el Br.

Sobre otros elementos, como el Se, aún no hay datos fiables en la bibliografía, pero es probable que la técnica FRX sea una herramienta importante en la búsqueda de conocimientos sobre las trazas de elementos verdaderos.

Después de una exhaustiva búsqueda bibliográfica sobre los trabajos publicados en los que se analizaran los oligoelementos en el pelo en personas sanas, para poder realizar una comparación con los enfermos, hemos realizado una tabla comparativa (Tabla 15) en la que se puede observar la falta de homogeneidad, por un lado en los oligoelementos analizados, por otro, del tamaño de la muestra estudiada, del método de análisis utilizado así como de las unidades de medida empleadas.

En dicha tabla, cada columna muestra los resultados de un trabajo.

Tabla 15: Oligoelementos en el pelo

	1	2a	2b	2c	3	4a	4b	4c	4d	4e	4f	5a	5b	5c	6 (µg/g)	7a	7b
Na	107-392				197												
K	184-985				133											11,9	0,4
Ca	280-863	0,74 %	1,56 %	2,33 %	679	431 µg/g	504 µg/g	636 µg/g	480 µg/g	807 µg/g	532 µg/g				141-4464	274	217
P	193-392				159										101-486	4861	9
Mg					84,7												
Zn					142							124 µg/g	115 µg/g	135 Mg/g		114	101
Cu					10,8							12 µg/g	10 µg/g	13 µg/g		14	17
Fe					8,50											8	9
Se					3,93							0,22 µg/g	0,23 µg/g	0,22 µg/g			
Sn					2,66												
Mn					0,531												
Ni					0,508											10	8
Li					0,339												
V					0,308												
Mo					0,283												
Cr					0,102							0,22 µg/g	0,22 µg/g	0,22 µg/g			
Co					0,022												
Al					15,5										2,4-27,9		
Sr					3,25												
Pb					3,23							1,6 µg/g	1,56 µg/g	1,64 µg/g			
Sb					0,258												
Cd					0,115							0,14 µg/g	0,12 µg/g	0,17 µg/g			
Hg												0,19 µg/g	0,19 µg/g	0,2 µg/g			
S															3,9/5,5 %	6686	22,23
Cl																1958	534
Br																0	0,3
Rb																	20

La columna 1, expone los datos de Seta et al (Seta, 1982). En este estudio se analizó mediante SEM/EDX (Energía dispersiva de RX) el contenido de Na, P, K y Ca en el pelo, de 12 voluntarios sanos varones japoneses. Se analizaron de cada individuo 5 muestras de 5 localizaciones distintas, lo que resultó un total de 300 muestras. La unidad de medida para este estudio, dado el método de análisis, fue la media de cuentas por segundo.

Las columnas numeradas con el 2 muestran los resultados de Merigoux et al (Merigoux, 2003). Este grupo, analizó el contenido de Ca y S del pelo de 10 voluntarios caucásicos sanos, expresado por el "Índice de relación de concentración de masa Ca/S", mediante la técnica de microanálisis protónico. Las columnas 2a, 2b y 2c indican los diferentes resultados según el análisis se hiciese en la corteza, la cutícula, ó la médula del pelo respectivamente.

En la columna 3 se detallan los resultados del trabajo de Hayashi (Hayashi, 1990). Este estudio comparaba los resultados del análisis de oligoelementos en el pelo de 28 voluntarios sanos japoneses frente a pelo de pacientes en hemodiálisis, pero en esta tabla sólo se muestran los datos de los individuos sanos, como muestra de "normalidad". Se detectó la concentración, expresada en ppm, de Ca, Cu, Fe, K, Mg, Na, Zn, Cd, Co, Cr, Mn, Ni, Pb, Al, Li, Mo, Sb, Se, Sn, Sr y V, mediante Espectrometría de fuerza atómica.

El trabajo de MacPherson et al se detalla en las **columnas numeradas con el 4** (MacPherson, 2000). Mediante análisis de fluorescencia de rayos X se estudió la presencia de Ca (expresado en ppm) en 4.393 voluntarios sanos de 40 zonas de U.K., que subdividieron en 6 regiones, que se muestran en las columnas de la a) a la f):

- ✓ 4a: Escocia: 744 pacientes
- ✓ 4b: Norte de Inglaterra: 935 pacientes
- ✓ 4c: Centro de Inglaterra: 496 pacientes
- ✓ 4d: Gales: 395 pacientes
- ✓ 4e: Sudeste de Inglaterra: 1199 pacientes
- ✓ 4f: Suroeste de Inglaterra: 519 pacientes

Las columnas del 5 muestra los datos del estudio de Benes et al. (Benes, 2003). Dichos datos, se expresan en $\mu\text{g/g}$, dado que la técnica utilizada para el análisis fue la Espectrometría de absorción atómica, mediante la que estudiaron la concentración en el pelo de Cd, Cr, Cu, Hg, Pb, Se y Zn de 3.556 niños sanos de la República Checa. En la columna 5a se expresa la media, en la 5b los datos de los 1.741 niños del sexo masculino, y en la columna 5c, los datos de las 1.815 niñas.

La columna 6 corresponde al trabajo de Jervis et al (Jervis, 1994) en el que estudiaron mediante INNA, el contenido de Ca, Al, P y S en el pelo de 50 voluntarios sanos de Canadá (para compararlo con las cifras de pacientes en diálisis, que se muestran en la discusión de esta tesis). Las unidades de medida fueron ppm y porcentaje.

Las columnas con el número 7 las hemos realizado con los datos mostrados por Camacho (Camacho, 1996) referentes al análisis del contenido en el pelo de 10 voluntarios sanos, de P, S, Cl, K, Ca, Fe, Ni, Cu, Zn, Br y Rb, medidos mediante Análisis de fluorescencia de RX (se expresa en ppm). La columna 7a muestra los datos de los resultados al analizar la raíz del pelo, y la 7b, los del tallo del pelo.

1.4.4. Crecimiento y propiedades del pelo

El pelo es una de las estructuras especializadas de la piel denominadas “anejos cutáneos”, como las uñas, las glándulas sebáceas y las glándulas sudoríparas.

Al igual que el resto de la piel, las estructuras que forman el pelo derivan embriológicamente del ectodermo y del mesodermo. El pelo comienza a desarrollarse en el embrión humano al final del segundo mes de gestación, con la formación de papilas dérmicas derivadas del mesodermo, que marcarán el futuro desarrollo de los folículos. Posteriormente, un cúmulo de células epidérmicas crecerá hacia la dermis, en dirección a la papila, e irá rodeándola y formando las diferentes vainas del pelo, dando lugar a la estructura final del folículo. Los primeros folículos se forman en las cejas, más tarde aparecen folículos en la frente y en el cuero cabelludo, y a partir del 4^o-5^o mes, gradualmente por el resto de la superficie cutánea, excepto en palmas y plantas.

Los últimos folículos en formarse, serán los de las extremidades, que pueden aparecer dos meses más tarde que los primeros desarrollados en la cabeza. De acuerdo con los datos de que disponemos no se forman nuevos folículos pilosos después del nacimiento (Orland, 1983).

Aunque la estructura del tallo piloso, formada por alfa-aminoproteínas unidas entre sí por puentes de azufre, sea básicamente la misma, se pueden distinguir diferentes tipos de pelo en el ser humano, de acuerdo a las características de la fibra que constituye el tallo piloso, a su localización en el cuerpo, grosor, pigmentación, orientación, etc.

Aunque el pelo deriva de las mismas células que van a producir las uñas, tienen un comportamiento en lo que respecta a su crecimiento muy distinto. Las uñas tienen un crecimiento lineal. Si no se cortaran llegarían a medir varios metros. El pelo se comporta de un modo muy distinto. Cada uno de los folículos tiene una capacidad de producir un número indeterminado de cabellos, que crecen y se desprenden de forma cíclica constituyendo el “ciclo folicular”.

El “ciclo folicular” tiene tres fases, bien definidas: anágeno, catágeno y telógeno que se esquematizan en la figura 5.

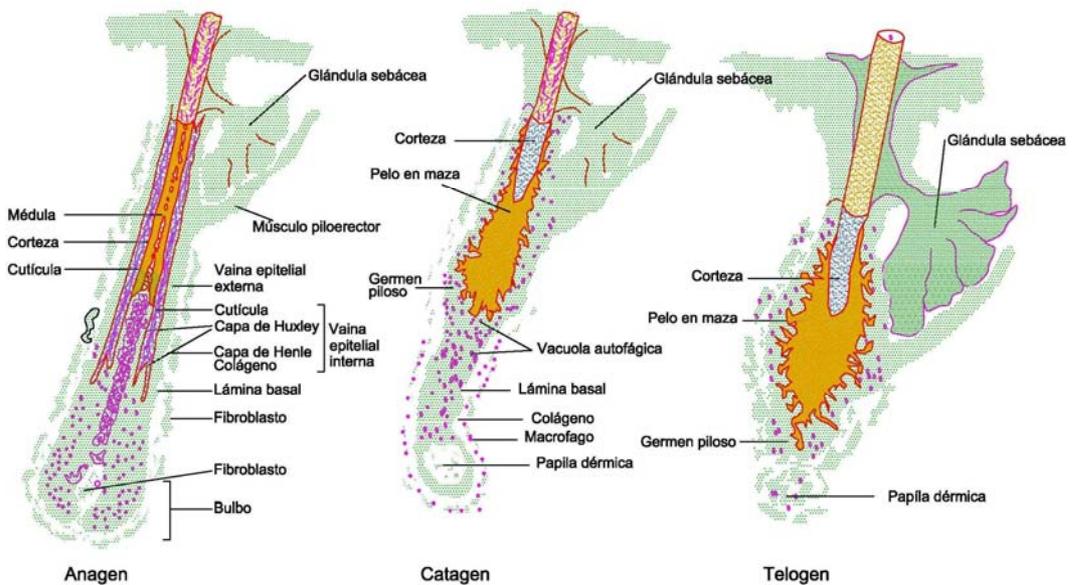


Figura 5: Ciclo folicular

“Anageno”

Durante ella se produce la formación de la fibra del pelo y la melanogénesis de cabellos pigmentados. Las células de la matriz se reproducen activamente por mitosis y generan la médula, la corteza y la

cutícula. En esta fase el folículo alcanza su mayor tamaño y pueden distinguirse todas las capas que constituyen el folículo.

La duración de la fase de anágeno, es variable entre los distintos individuos y es lo que determina la longitud máxima que puede tener el cabello de una persona sin cortárselo. Algunas mujeres jóvenes tienen una fase anagénica muy prolongada, lo que permite que el pelo crezca hasta alcanzar la cintura. Por el contrario en la mayor parte de los hombres adultos, si no se corta el pelo, éste raramente pasará de los hombros. La fase anagénica en la chica joven puede pasar de los cinco años y en el varón adulto es raro que supere los tres.

“Catágeno”

Es la fase que sigue a la anterior, al cesar el crecimiento del pelo, el folículo comienza a regresar. Antes del comienzo de esta fase, disminuye o cesa la melanogénesis, por lo que el último segmento formado de cada pelo tendrá poca o ninguna melanina. La proliferación celular disminuye hasta que cesa hay una involución de la parte inferior del folículo, que es reabsorbida por los macrófagos y una contracción de la papila dérmica que se separa de la raíz, dejando de estimular el crecimiento celular.

“Telógeno”

En esta fase el tallo piloso termina cayendo, es la fase de reposo. Los folículos en telógeno tienen una longitud equivalente a la mitad o la tercera parte de la que tenían en anágeno.

Cuando el folículo entre de nuevo en anágeno, las células comenzarán a diferenciarse, dando lugar a un nuevo tallo piloso que emergerá a la superficie.

Estos ciclos se suceden de modo continuo en los folículos toda la vida. En algunos mamíferos, todos los folículos se encuentran en la misma fase del ciclo, pero en los humanos, cada folículo piloso tiene su propio ciclo de crecimiento y es totalmente independiente de los de alrededor.

La duración del anágeno en el cuero cabelludo es de tres a seis años, mientras que el telógeno suele durar de uno a tres meses y el catágeno dos o tres semanas. Estas fases tienen una duración diferente en los folículos de distintas partes del cuerpo. Por ejemplo, el pelo de la barba tiene un anágeno de 1 año y un telógeno de 1 semana, mientras que las pestañas tienen un anágeno de 30 días, un catágeno de 2 semanas y un telógeno de 106 días (De Villez, 1986).

En el cuero cabelludo normal se puede observar un 13% de los cabellos en telógeno y el 1% en catágeno, lo que supone que como hay unos 100.000 – 150.000 cabellos, diariamente se caerán entre 35 y 100 cabellos, pudiendo ser mayor la cantidad después del lavado porque con el se eliminarán algunos que no habrían caído espontáneamente.

Los cabellos crecen casi 0,5 mm cada día en la región de la coronilla, 0,4 mm al día en la región temporal, mientras que los pelos de la barba crecen 0,27 mm al día.

El ritmo y forma de crecimiento es diferente según el sexo y la zona del cuerpo. El pelo de la barba sólo tiene tendencia a crecer en el varón, siendo un carácter sexual secundario y, excepto en algunos individuos en los que alcanza una longitud considerable, por lo general sólo crece hasta 30 cm. En el varón la media de crecimiento del cabello

en 10 días es de 3,39 mm, mientras que en la mujer es de 3,70 mm. Por último también hay variaciones cronológicas, el pelo crece a mayor velocidad entre los 16 y 46 años, disminuyendo claramente a partir de los 50 años.

Existen un gran número de situaciones patológicas que hacen variar todo lo que se ha comentado. Cuando hay un número de cabellos que se desprenden diariamente mayor de 100, podemos estar ante un proceso alopécico. La alopecia o pérdida de pelo es el proceso patológico mas frecuente del cabello y puede presentarse de múltiples formas y tener diferentes causas.

⇒ **Las propiedades físicas del pelo son:**

a) ELASTICIDAD

Es una de las propiedades más importantes del cabello. Gracias a su elasticidad, el cabello puede resistir a las fuerzas que le hacen cambiar su forma, su volumen y su longitud. La elasticidad le permite volver a su forma original sin sufrir ningún daño.

Cuando el cabello sano se ve sometido a humedad y estiramiento, puede aumentar su longitud hasta un 30% y después, sin ningún problema, volverá a su longitud original al secarse.

La elasticidad del pelo depende de las largas fibras de queratina de la corteza. Los tratamientos químicos repetidos, como las permanentes o decoloraciones, la luz natural y la radiación ultravioleta, pueden alterar la corteza, llegando a cambiar la elasticidad del cabello.

El cabello poco elástico, se estirará hasta un límite mucho menor y se romperá fácilmente ante estímulos externos determinados.

b) ELECTRICIDAD ESTÁTICA

Cuando el cabello seco se ve sometido a roce o fricción, la carga de electricidad estática aumenta en el mismo. Esto es mucho más evidente cuando el clima es seco y caliente. La carga eléctrica hace que los pelos se rechacen entre sí.

c) POROSIDAD

Cuando el cabello se humedece, la corteza se hincha y los márgenes de las escamas cuticulares tienden a levantarse, el cabello pierde temporalmente la suavidad y tiende a enredarse.

En el tallo piloso normal y sano puede entrar o salir muy poco agua a través de la corteza debido a que la cutícula que la cubre es prácticamente impermeable al agua.

Aumentando la temperatura o aplicando lociones alcalinas, se separan las escamas de la cutícula lo suficiente como para permitir a ciertas sustancias químicas penetrar entre ellas y llegar hasta las queratinas del interior para reaccionar con ellas. Una vez finalizado el proceso, estas escamas volverán a cerrarse gradualmente. Esto es lo que ocurre con los líquidos de las permanentes.

Si el pelo se somete a este tipo de tratamientos demasiadas veces, las escamas cuticulares no vuelven a su posición normal y la protección que normalmente ofrecen se pierde. La cutícula también se puede dañar del mismo modo debido a exceso de secado con aire muy caliente y por efectos del sol y el viento, este daño se conoce como “weathering”. El cabello se va volviendo cada vez mas poroso y el agua puede pasar fácilmente de dentro a fuera y viceversa.

1.5. Uña

1.5.1. Histología de la uña

La uña es un anejo cutáneo queratinizado con una estructura anatómica compleja. Se trata de una placa córnea turbia, translúcida, abombada, que adquiere una tonalidad rosada por la red vascular subyacente. Tiene unas funciones definidas como son la protección de la falange distal de los dedos debido a la dureza de la lámina ungueal y a su flexibilidad; la aprehensión de los objetos, particularmente los de menor tamaño, y sobre todo cuando la lámina ungueal sobrepasa el pulpejo; la defensa y, la función estética.

La uña esta compuesta por diversas estructuras que han sufrido diferentes grados de queratinización epidérmica. La **lámina ungueal** es el producto córneo final epidérmico. Normalmente, esta lámina ungueal es ligeramente convexa o plana, rectangular, y de un tamaño variable entre aproximadamente 1 x 1 y 2 x 3 cm, dependiendo del dedo. El grosor de lámina ungueal es 0,5 mm en las mujeres y 0,6 mm en los hombres (Lewin, 1965). En la mano es el 25% al 50% de la superficie dorsal de los pulpejos, mientras que en el primer dedo del pie ocupa cerca del 75%.

Microscópicamente, la lámina ungueal esta constituida por células carentes de núcleo y organelas, entrelazadas, adheridas y densamente empaquetadas. Es posible reconocer numerosas uniones intercelulares, incluyendo uniones estrechas, intermedias y desmosómicas (Caputo, 1968; Forslind, 1975).

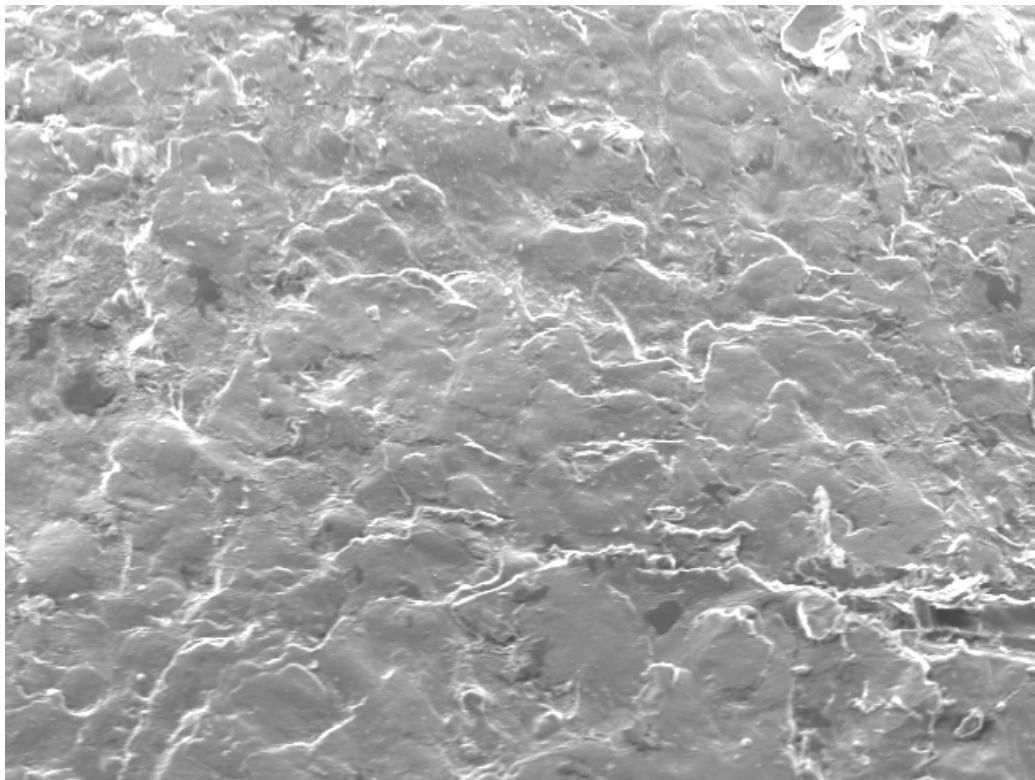


Figura 6: Uña al M.E (500 Aumentos)

La lámina ungueal esta formada por 3 capas: una fina capa dorsal, una capa gruesa intermedia y la capa ventral procedente del lecho. Las células de la superficie de la lámina de la uña se superponen sesgadamente de proximal-dorsal a distal-volar. Por esta razón, la superficie dorsal de la lámina ungueal es lisa, mientras que la superficie palmar es irregular, mostrando estriaciones longitudinales. Esto se puede observar tanto con el microscopio óptico como con el microscopio electrónico de barrido (Caputo, 1968; Forslind, 1975).

El grosor de la uña aumenta con la edad de forma independiente de los traumatismos friccionales sobre la lámina ungueal (Johnson, 1994).

Los corneocitos del dorso de la lámina de la uña son irregulares y poliédricos, anucleados y forman redes claramente irregulares. Estas células cornificadas de la lámina ungueal aumentan de tamaño con la edad: los bebés tienen células pequeñas, y los ancianos tienen células de mayor tamaño que los adultos.

Las uniones tipo hendidura (*gap*) son frecuentes cerca del área donde los gránulos lamelares vacían su contenido, lo que sugiere que ciertas sustancias pueden atravesar la lámina ungueal a través de esos canales. Quizás esos canales expliquen la gran permeabilidad de la uña a moléculas polares en comparación con la epidermis normal (Walters, 1981).

En la porción proximal hay un arco denominado ***lúnula*** con aspecto de medialuna que puede proyectarse desde debajo del pliegue ungueal proximal. Su típico color blanco se debe al efecto de dispersión de la luz por la zona queratógena y, además, a la capa más gruesa de células epiteliales que componen la matriz. Destaca su composición química diferente de la lámina y una distribución diferente de las fibras dérmicas (Baran, 1969; Dawber, 1986). Es frecuente en los pulgares y común en los otros dedos de las manos y en los primeros dedos de los pies. La lúnula forma la mayor parte de la porción distal de la matriz y determina la forma del borde libre de la lámina ungueal.

Se desconoce la función exacta de la lúnula, aunque se ha constatado que la regeneración de la uña es posible si después de una amputación traumática de la porción distal del dedo, siempre que quede respetada la lúnula (Lemperle, 2003).

La superficie ventral del pliegue proximal de la uña, forma la raíz del surco proximal; **la matriz** forma su suelo y la lámina descansa entre ambos. La matriz está dividida en tres porciones (Lewis, 1954; Zaias, 1963; Caputo, 1993): dorsal, intermedia y ventral. De las tres, la dorsal y sobre todo la intermedia juegan un papel importante en la formación de la uña. La matriz dorsal es la superficie dorsal del pliegue ungueal proximal. La matriz intermedia es la porción germinativa. La parte ventral corresponde al lecho ungueal y comienza en el borde de la lúnula; la controversia sobre su participación en la formación de la uña definitiva es discutida en el crecimiento ungueal.

En la zona de la matriz, se pueden observar células epiteliales, melanocitos, células de Merkel y células de Langerhans.

- **Células epiteliales**

La matriz se puede fácilmente identificar como un grueso epitelio, situado inmediatamente por debajo de la porción ventral del pliegue proximal de la uña. Su principal característica es la acantosis, teniendo 8 a 15 mamelones (protuberancias). Esta ondulación abarca solo unos milímetros, aplanándose en el área correspondiente al lecho ungueal. Al igual que la epidermis de la piel normal, la matriz posee una capa basal de queratinoblastos en continua división, que dan lugar a la formación de queratinocitos que se diferencian, se endurecen, mueren y contribuyen a la formación de la lámina ungueal. Por tanto, la lámina se forma por un proceso que implica el aplanamiento de las células basales de la matriz, con fragmentación de su núcleo y la condensación de su citoplasma, para dar a lugar a células planas cornificadas. Una característica histológica importante es la falta de capa granulosa.

- **Melanocitos**

La matriz de la uña, al igual que la del pelo, tiene melanocitos.

- **Células de Merkel y de Langerhans**

Se han identificado células de Merkel y de Langerhans en la matriz ungueal (Hashimoto, 1971) aunque su significado es desconocido. No existen apenas estudios sobre las células de Langerhans de la matriz, pero se han publicado recientemente algunos interesantes sobre las células de Merkel (Moll, 1993).

La **matriz ventral**, también denominada **lecho ungueal** o **matriz estéril**, empieza donde termina la matriz intermedia (Zaias, 1968). La epidermis del lecho ungueal es normalmente un epitelio plano de no más de 2 o 3 células de grosor sin melanocitos. La zona de transición entre los queratinocitos vivos y los muertos es abrupta, ocurriendo en una misma capa horizontal de células, de forma similar a lo que ocurre en la capa de Henle de la vaina epitelial interna del folículo (Dawber, 1986). Es menos activo que la matriz, con un tiempo de recambio mas largo que el de la matriz y el de la piel (Zaias, 1968). Se produce una fina queratina paraqueratósica, que es aparentemente arrastrada por la lámina ungueal que crece sobre ella en vez de incorporarse a la uña.

La **banda onicocorneal** supone el margen distal del lecho ungueal que tiene un color que contrasta con el resto del lecho ungueal. Normalmente se caracteriza por una banda transversa de 1 a 1,5 mm de ancho, de color rosa en caucásicos y marrón en afro-caribeños que se sigue de una banda pálida avascular. Estos cambios de color se deben a que tiene un aporte sanguíneo distinto del resto (Baran, 1984) y cambia

de color en ocasiones, especialmente en la cirrosis y otras enfermedades crónicas (Caputo, 1993) y después de compresión.

El límite distal del lecho ungueal es el **hiponiquio**, que determina la formación del pliegue distal, estructura queratinizada que se continúa hasta el pulpejo. Sus características histológicas son peculiares. La zona de transición cambia llamativamente de apariencia en algunos milímetros porque el epitelio se queratiniza. El resultado es una acantosis marcada y una papilomatosis con las crestas orientadas casi horizontalmente; asociado con anejos normales.

Se observa un arco con abundantes gránulos de queratohialina y la capa córnea resultante tiende a acumularse debajo del borde libre de la lámina ungueal, dando lugar a un cuerno de queratina similar a la cutícula.

El hiponiquio es el primer lugar de queratinización en la unidad ungueal (Zaias, 1963; Conejo-Mir, 1985 y 1988) y de la epidermis en el embrión (Holbrook, 1979). La función de esta formación anatómica es hacer el lecho impermeable para protegerlo de agentes externos (Zook, 2002).

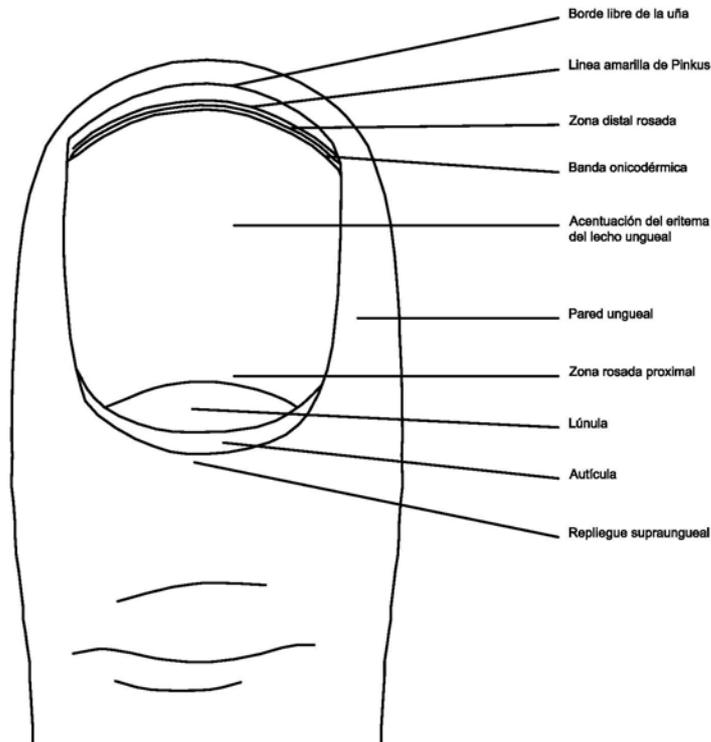


Figura 7: Esquema de las partes de la uña

La lámina ungueal se encuentra delimitada por tres pliegues: dos laterales y uno proximal, aunque se puede considerar un cuarto, el distal, que limita el borde libre de la uña con el pulpejo. En los surcos ungueales laterales, la epidermis que la reviste no contribuye a la formación de la lámina ungueal, excepto en las porciones más proximales en las que se continúa con la epidermis del surco proximal o matriz.

El ***pliegue ungueal proximal*** es el más importante, ya que su contribución a la formación de la lámina ungueal es fundamental (Pinkus, 1910). Se trata de un pliegue de invaginación en forma de cuña de la piel distal del dorso del dedo, de cuyo fondo emerge la lámina ungueal. Está constituido por dos capas epidérmicas: la porción ventral, que recubre la lámina recién formada y la porción dorsal que forma el dorso de la epidermis del dedo. El proceso de queratinización de ambas porciones es igual al de la epidermis en cualquier otra localización, teniendo una capa granular a diferencia de la matriz.

La porción dorsal del pliegue ungueal proximal es una continuación de la epidermis y dermis del dorso del dedo, con glándulas sudoríparas pero carente de folículos y glándulas sebáceas.

La porción ventral esta formada por una piel gruesa, sin anejos y está firmemente adherida a la superficie dorsal de la lámina. El epitelio de la superficie ventral del pliegue ungueal proximal forma en su porción distal el eponiquio o "*cutícula*" (Baran, 1984). La función del eponiquio es la protección de la base de la uña, sobre todo de la matriz germinativa, por ello las enfermedades que afectan a la porción ventral del pliegue proximal de la uña, pueden alterar a la lámina ungueal recién formada. La pérdida de la cutícula lleva con frecuencia a procesos inflamatorios e infecciosos agudos de la matriz, que determinan distrofias ungueales.

El pliegue ungueal lateral tiene una estructura similar a la piel adyacente pero sin dermatoglifos ni glándulas pilosebáceas.

Al igual que en el hiponiquio se observa una acantosis y la papilomatosis del epitelio. La queratinización en los pliegues de la uña procede de la queratohialina formada en la capa granulosa. La epidermis que recubre estos surcos no contribuye a la formación de la lámina ungueal, excepto en las porciones mas proximales de los mismos donde se continúa con la epidermis del pliegue proximal o matriz.

El pliegue ungueal distal supone un puente cutáneo entre las estructuras subungueales y el pulpejo del dedo.

La dermis de la uña es un tejido muy especializado, limitado inferiormente por la falange distal e íntimamente asociado a su vascularización e inervación, no existiendo tejido celular subcutáneo. Su estructura ha sido adaptada a la función, permitiendo gran fuerza de tracción y aprehensión.

La uña posee una rica vascularización. El aporte sanguíneo arterial tanto de la matriz como del lecho ungueal derivan de las arterias digitales.

El “aparato ungueal” incluye al ***hueso*** subyacente. Existe una intensa relación entre el crecimiento de la uña y el hueso. Neufeld estudió esta relación observando que, ante la ausencia de la uña, el hueso no se desarrolla distalmente, ocurriendo lo mismo cuando la uña era extirpada quirúrgicamente (Neufeld, 1995).

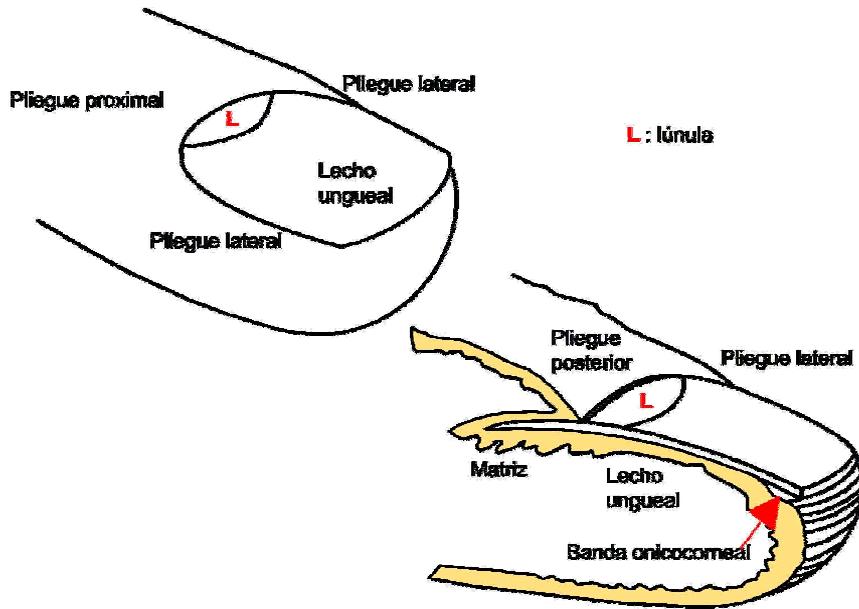


Figura 8: Esquema de la uña, lateral y seccionado

1.5.2. Composición química de la uña

La composición bioquímica de la uña ha sido ampliamente estudiada. El calcio es un componente importante de la uña, encontrándose en forma de fosfato cálcico en los cristales de hidroxiapatita. También se encuentra intracelularmente unido a los fosfolípidos, especialmente en la zona ventral y dorsal de la lámina ungueal (Jarret, 1966). El calcio constituye aproximadamente el 0,1% - 0,2% de su peso, siendo su concentración en la uña 10 veces superior a la del pelo (Pautard, 1963).

Algunos autores creen que la proporción de calcio contribuye poco al endurecimiento de la uña en el hombre (Baran, 1984; Foslind, 1976). Es posible que el calcio no sea un componente esencial de la uña pero se incorpore desde el exterior, por ejemplo de los jabones; la uña es relativamente porosa y el calcio puede penetrar como calcio iónico o unido a ácidos grasos. La uña también se compone de pequeñas cantidades de otros metales como el cobre, manganeso, zinc, y hierro, aunque su función es todavía desconocida (Zaias, 1980).

Se ha demostrado la existencia de grupos sulfhidrilo y disulfuro en la lámina ungueal. Al comienzo de la vida embrionaria la uña tiene altas concentraciones de grupos sulfhidrilo (Zaias, 1963), que después van disminuyendo a medida que se acerca la fecha del nacimiento y se estabiliza a los 3 años (Ogura, 1962). Esos radicales sulfurados se forman a expensas de aminoácidos como la cistina. La concentración total de azufre es similar en la lámina ventral e intermedia. La uña contiene también ácido glutámico, serina y tirosina aunque en menor cantidad que en el pelo (Pautard, 1963; Forslind, 1976; Dawber, 1974 y 1980).

Sus constituyentes, como la queratina dura, tienen alto contenido en azufre y calcio. El azufre en forma de cistina supone en las uñas maduras el 9% de su peso lo que es mucho pues en las callosidades sólo supone el 1% (De Berker, 2004); no obstante, el contenido de cistina de la uña depende del estado nutricional de la persona. Por ejemplo, cuando hay un déficit de hierro se produce una disminución del contenido de cistina.

Un análisis de la queratina de la uña pone de manifiesto lo siguiente (Gillespie, 1974): proteínas alfa-fibrilares, bajas en azufre; proteínas globulares, con una matriz rica en azufre; proteínas con una matriz rica en glicina-tirosina. Todas estas proteínas están también presentes en el pelo. La dureza de la uña se debe a las proteínas ricas en azufre, en contraste con la queratina relativamente blanda de la epidermis.

La capa córnea de la epidermis esta formada por algunos precursores proteicos como involucrina, queratolinina, loricrina, parcornulina, escielina, queratina y filagrina. Baden y Kvedar (Baden, 1993) han demostrado, usando anticuerpos monoclonales que la pancornulina se encuentra en el pliegue y la matriz proximales mientras que la escielina se sitúa en el pliegue ungueal, en la matriz y en el lecho. Del mismo modo, la inmunofluorescencia, el *immunoblotting* y la PCR en uñas humanas, revelan que la trichialina (O'Keefe, 1993) y la filagrina están presentes en la matriz ventral, coexistiendo con las queratinas K6 y K16, sugiriendo que estas dos proteínas actuarían estabilizando la red de filamentos intermedios de la K6 y K16 que generalmente se asocian a estados inestables o hiperproliferativos.

Heid y cols. (1988) estudiaron los patrones de expresión de queratina en la matriz de fetos humanos, comprobando cómo el desarrollo de la uña se realiza a partir de células diferenciadas procedentes tanto de la piel como del germen piloso. Kitahara y Ogawa (1991) demostraron que el anticuerpo AE13 reaccionaba contra la matriz dorsal de la uña. Como el anticuerpo AE13 reconoce queratinas duras que son características de diferenciación en el pelo, estos resultados

muestran que este desarrollo de la uña de los adultos, a tipo “diferenciación del pelo”, es exclusivo de la matriz ventral, confirmando los hallazgos de Heid (1988).

También se ha detectado el inhibidor de activación del plasminógeno PAI-2 en las células diferenciadas postmitóticas, previas a la queratinización, del lecho ungueal y de la matriz, argumentándose que puede tener un papel de protección frente a la muerte celular programada y ser un marcador de diferenciación de muchos tipos celulares (Lavker, 1998).

Se ha relacionado la presencia de selenio en la lámina ungueal con riesgo de desarrollar carcinoma de vejiga urinaria (Zeegers, 2002).

La expresión de integrinas en la **matriz ungueal** ha sido estudiada por Cameli y cols. (1994). Estos autores encontraron que la expresión de la alfa-2-beta-1 y la alfa-3-beta-1 es distinta en el epitelio de la matriz ungueal. En la matriz ungueal estas integrinas son expresadas no sólo en la capa basal, sino también en las 4ª y 5ª capas suprabasales, con una expresión suprabasal gradualmente decreciente desde la matriz distal a la proximal. Como en la epidermis humana normal, la alfa-1, alfa-4 y la alfa-5 integrinas no se expresan en la matriz ungueal; del mismo modo, la ICAM-1, ligando de la LFA-1, es negativa en las células de la matriz. La expresión de las subunidades beta-1 en las capas suprabasales de la matriz produce una fuerte cohesión entre las células de esta zona, lo que probablemente es un prerequisite indispensable para el desarrollo de una lámina ungueal compacta. También se han observado expresiones de queratina K6, K16 y K17 y LH6 en la matriz ungueal (De Berker, 2000).

- *Queratinas de la uña*

Usando anticuerpos monoespecíficos se han detectado K1 y K10, que son “queratinas blandas epiteliales”, en la matriz ungueal (De Berker, 2004). La “queratina dura” Ha-1, detectada por el anticuerpo monoclonal antiqueratina LH TRIC 1, se encuentra también en la matriz. Esta localización de Ha-1 es de utilidad para indicar la localización de la matriz y su organización histológica. La K7 se ha encontrado también en la unidad ungueal, pero no en la matriz. La K19 no se encuentra en la matriz adulta sin embargo fue encontrada en la unidad ungueal de un embrión de 15 semanas.

El hecho de que se hayan encontrado tanto queratinas blandas como duras en células de la matriz, sugiere que estas células contribuyen a formar estas queratinas en la lámina ungueal. Diversos estudios inmunohistoquímicos (Sayag, 1980; Sinclair, 1994), han demostrado que el lecho ungueal expresa todos los antígenos diana encontrados en la membrana basal no anexial. En particular, es normal la expresión de los antígenos epidérmicos de 220 y 180-kDa del penfigoide ampolloso y la alfa-6-beta-4 integrina. Así mismo es normal la expresión de los antígenos de la lámina lúcida LH 39, GB 3 y laminina. Sinclair y cols. (Sinclair, 1994) han señalado que los componentes asociados a la dermis llamados antígeno 285-kDa de la IgA lineal, las glicoproteínas condroitín sulfato de la matriz extracelular, el colágeno tipo 7 y sus proteínas relacionadas y el poco caracterizado antígeno para la LH24 y LH39, se expresan habitualmente en el lecho ungueal. Todos ellos se encuentran también en el pliegue ungueal proximal, en la matriz y en el hiponiquio.

Además, el lecho ungueal expresa positividad para el antígeno carcinoembrionario y moléculas relacionadas, de importante papel en la adhesión de la lámina al lecho ungueal (Egawa 2000).

Tabla 16: Histoquímica de la uña

	<i>Matriz</i>		<i>Lecho</i>		<i>Placa</i>			<i>Pliegues ungueales hiponiquio</i>			
	Dorsal	Intermedia	Capa Basal	Estrato de Malpighi	Ventral	Intermedia	Dorsal	Estrato Basal	Estrato de Malpighi	Estratos queratinizados	Dermis
Glucógeno	-	-	-	+/-	-	-	-	-	+/-	-	
Mucopolisacárido	+	+	+/-	+	++	-	+	+/-	+	+/-	+
Acido Ribonucleico	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-	
Grupo sulfhidrilo					++	++	+		+	+	
Fosfatasa ácida	+		+/-	+/-	+	++	-	+	+	+	
Fosfatasa alcalina	-		-		-	-	-		+		+
Amilofosforilasa	+	+	+	-	-	-					
Colinesterasa											+

También es posible encontrar *queratinas* en el lecho ungueal, especialmente las K6, K16 y en menor grado la K17, que no se encuentran en la matriz. Este hallazgo tiene significación clínica para caracterizar el tipo II de Paquioniquia Congénita (fenotipo Jackson-Lawlor). La expresión de K6, K16 y K17 se extiende por el lecho ungueal hasta el pulpejo del dedo. Se piensa que estas queratinas contribuyen a las características físicas de la piel del pulpejo que se adapta a los altos niveles de estrés físico (De Berker, 2004).

En algunas enfermedades, la cantidad de los componentes orgánicos y metálicos de la uña puede verse incrementada. Como referencia: el nitrógeno no-proteico total, el nitrógeno ureico, el nitrógeno amónico y el ácido úrico en la gota (Bollinger, 1953); la creatinina en la insuficiencia renal crónica (Levitt, 1966); el sodio en la fibrosis quística (Goldblum 1953, Kopito 1965); el Ca en ancianos (Forslind, 1975; Pautard, 1963); y el Cu en la enfermedad de Wilson (Martín, 1964).

1.5.3. Oligoelementos en la uña

Dada la escasez de trabajos acerca de este tema, no existe un estudio con suficiente tamaño muestral que permita extrapolar sus resultados a la población mundial sana.

Al igual que hicimos con el pelo, la tabla 17 muestra los resultados del análisis de oligoelementos en la uña mediante diversos métodos, en sucesivas muestras de diferentes tamaños, y con distintas unidades de medida, extraídas de distintas poblaciones (todas ellas, salvo una, extracomunitarias, dado que no hemos encontrado trabajos realizados en nuestro ámbito geográfico).

La columna 1, muestra los resultados (expresados en $\mu\text{g/g}$) del análisis mediante Espectrometría de absorción atómica (AAS) del contenido en la uña de Na, K, Ca, Pb, Cd, Cr, Zn, Fe, Cu, Mn, Ni y Co de 80 habitantes sanos del Este de Europa, hecho por Nowak (Nowak, 1996).

Mahler et al, (Mahler, 1970) se valieron del Análisis por activación de los neutrones para determinar el contenido de Mn, Na, Cu, Au y Zn (expresándolo en µg/g) en la uña de 29 voluntarios sanos que dividieron por regiones, como se detalla en las **columnas 2a, 2b y 2c**, que corresponden a 13 habitantes de El Pacífico Norte, 12 habitantes de Chicago y 4 habitantes de Nueva York respectivamente.

En la columna 3 se observan los resultados del trabajo de Forslind (Forslind, 1970) que, mediante Espectrometría de absorción atómica midió el Ca de la uña de 12 individuos sanos, expresándolo en base al porcentaje del total del peso atómico de los elementos.

Zevin et al (Zevin, 1991), (**columna 4**) analizaron las uñas de 15 voluntarios sanos de Israel mediante Microanálisis de rayos X, estudiando el porcentaje del total del peso atómico de los elementos Cu, Fe, Zn, K, Na, Mg, P, Al, S, Cl, Ca y Co.

La columna 5 corresponde al % de cada elemento en comparación con el % del peso de los elementos Na, Mg, P, S, Cl, K, Ca, Fe, Cu, Zn determinado en las uñas de 50 voluntarios sanos israelitas por Djaldetti et al. (Djaldetti, 1987) mediante Microanálisis de rayos X.

Vance et al (Vance, 1988) midieron mediante INNA (análisis por la activación del neutrón) la concentración de Ag, As, Au, Br, Ca, Co, Cr, Fe, Hg, K, Na, Sb, Sc, Se, Zn, Br y Cr de las uñas de 117 sujetos sanos de un área no industrializada de Kentucky (E.E.U.U.) En **la columna 6** se detallan sus resultados expresados en µg/g y ng/g.

En la **columna 7** aparecen las ppm de Cd, Cr, Cu, Ni, Pb y Zn de las uñas de 113 residentes sanos en áreas urbanas y rurales de Nueva Delhi que midieron por medio de Espectrometría de absorción atómica, Sukumar et al (Sukumar, 2007).

La **columna 8** corresponde al análisis por medio de Espectrofotómetro de absorción atómica del contenido en la uña de Cu, Zn, Fe y Mg de 212 niños sanos de 5 regiones griegas, expresado en ppm y estudiado por Alexiou et al (Alexiou, 1980).

La **columna 9** muestra las ppm de Al, Zn, Br, As, Mg, Mn, Ca, Cu, S y V de la uña de 10 voluntarios sanos de Japón que se midieron mediante Análisis por activación del neutrón por Tsukamoto et al (Tsukamoto, 1979).

En la **columna 10** se muestran los datos de Kao (Kao, 1990). Se trata del % de peso de Ca, S, Cl y K, estudiados mediante Microanálisis por energía dispersiva de rayos X de las uñas de 5 individuos sanos de Japón.

Y en la **columna 11** observamos las concentraciones, expresadas en $\mu\text{g/g}$ y pg/g y medidas por Análisis por activación del neutrón de Al, Ca, Zn, As, Mn y Cu de la uña de 14 voluntarios sanos de Japón, estudiadas por Marumo et al (Marumo, 1984).

Tabla 17: Oligoelementos en la uña

	1	2a	2b	2c	3 (%)	4 ($\mu\text{g}\%$)	5 ($\mu\text{g}\%$)	6	7	8	9	10	11
Pb	10 $\mu\text{g}/\text{g}$								7,1+/- 0,3				
Ni	6,5 $\mu\text{g}/\text{g}$								3,4+/- 2,7				
Cd	2 $\mu\text{g}/\text{g}$								0,9+/- 0,01				
Zn	0,98 $\mu\text{g}/\text{g}$	242				1,3+/- 0,2	1,4+/- 0,09	149 $\mu\text{g}/\text{g}$	133,8+/- 7	76+/- 41			186+/- 80,4 $\mu\text{g}/\text{g}$
Co	2,5 $\mu\text{g}/\text{g}$							27,5 ng/g					
Cu	5 $\mu\text{g}/\text{g}$	13,27 $\mu\text{g}/\text{g}$	51,134 $\mu\text{g}/\text{g}$			0,2+/-0	1,0+/- 0,06		75,3+/- 31	24+/- 13	19+/- 6,3		19+/- 6,3 $\mu\text{g}/\text{g}$
Mn	7 $\mu\text{g}/\text{g}$	0,66 $\mu\text{g}/\text{g}$	0,87 $\mu\text{g}/\text{g}$	0,41 $\mu\text{g}/\text{g}$		3 %					348+/- 135		348+/- 135 pg/g
Cr	9 $\mu\text{g}/\text{g}$							1760 ng/g	0,7+/- 0,2				
Fe	1,2 $\mu\text{g}/\text{g}$					0,7+/- 0,2	1,5+/- 0,08	13,5 $\mu\text{g}/\text{g}$		426+/- 233			
Na	0,001 $\mu\text{g}/\text{g}$	331,9 $\mu\text{g}/\text{g}$	900,13 $\mu\text{g}/\text{g}$			1,8 %	9,0+/- 0,38	133 $\mu\text{g}/\text{g}$					
K	0,045 $\mu\text{g}/\text{g}$						3,2+/- 0,54	45,8 $\mu\text{g}/\text{g}$				2,98+/- 1,81	
Ca	0,001 $\mu\text{g}/\text{g}$				0,072- 0,188	7,5 %	12,5+/- 0,3	522 $\mu\text{g}/\text{g}$				4,78+/- 1,12	458+/- 114 $\mu\text{g}/\text{g}$
Au		0,171 $\mu\text{g}/\text{g}$	0,52 $\mu\text{g}/\text{g}$					23,3 ng/g					
Al						5,0+/- 1,2							13,8+/- 4,3 $\mu\text{g}/\text{g}$
Cl						16 %	7,2+/- 0,28					7,26+/- 1,75	
S						55 %	61,4+/- 0,5					84,98+/- 3,3	
P						3 %	0,1+/- 0,04						
Mg							1,2+/- 0,09			26+/- 18			
Ag								33,1 ng/g					
As								30,7 ng/g			333+/- 176		
Br								2,1 $\mu\text{g}/\text{g}$					333+/- 176 pg/g
Hg								170 ng/g					
Se								1,06 $\mu\text{g}/\text{g}$					
Sb								24,3 ng/g					
Sc								0,76 ng/g					

1.5.4. Crecimiento y propiedades de la uña

La pregunta sobre donde nace la uña todavía es difícil de responder. La primera teoría, de principios del siglo XX, apuntaba a su origen en la matriz ungueal. Años más tarde, Lewis (1954,1955) expuso que la lámina ungueal era el producto de 3 diferentes áreas matriciales. La hipótesis de Lewis se basaba en diferentes tinciones de la lámina ungueal, observación con microscopio de contraste y visión ultraestructural de los gránulos de queratohialina en la uña embriológica (Hashimoto, 1971). No obstante, esta hipótesis no fue comprobada por otros investigadores. Así, Zaias y Álvarez (1968), demostraron con estudios autorradiográficos que la matriz proximal era la única responsable de la formación de la lámina ungueal. Norton y cols. (1971) confirmaron lo anterior utilizando glicina marcada con tritio, y Caputo y Dadati (1968) defendieron la lamina ungueal como una estructura homogénea que no estaba formada por 3 capas de matriz. Finalmente Kato (1992) publicó un caso con una ectopia en el extremo palmar con crecimiento vertical. De todas las teorías, podemos concluir que actualmente se considera que la uña tiene un crecimiento lineal desde la matriz germinativa proximal con una escasa contribución desde el lecho ungueal subyacente (Geyer, 2004).

El crecimiento ungueal ha sido bien estudiado aunque, menos que la estructura y función del tegumento cutáneo y, sobre todo, el pelo. El crecimiento normal varía entre 0,1-1,12 mm al día o 1,9-4,4 mm al mes (Bean, 1974; Sibinga, 1959), siendo más rápido en manos que en pies. El crecimiento mensual de las uñas de las manos es de 3 mm por lo que

tarda en crecer totalmente unos 6 meses, mientras que en los pies es un 60% más lento ya que crece 1 mm por mes y tarda aproximadamente entre de 12-18 meses en completar su crecimiento (Zaias, 1967).

Ciertos cambios fisiológicos pueden variar el crecimiento ungueal (Tabla 18). Por ejemplo, las uñas crecen mas rápido en hombres (Pinkus, 1910), durante el día, durante el embarazo (Halban, 1929), en el verano y en climas templados (Geoghegan, 1958). También se ha demostrado que crecen un 10-20% más rápido en personas que se muerden las uñas (Caputo, 1993), y en la mano dominante. Por el contrario, crecen más despacio durante la lactancia (Bean, 1974), por la noche, en invierno, en mujeres y después de la segunda década de la vida (Orentreich, 1979).

El crecimiento de la uña también se ha visto alterado en enfermedades sistémicas y en alguna dermatosis (Tabla 18). La uña crece más rápido en la psoriasis (Landherr, 1982), pitiriasis rubra pilar (Zook, 2002), hiperqueratosis epidermolítica, tratamiento con etretinato (Baran, 1982) e hipertiroidismo (Pinkus, 1910). Al revés, crecen mas despacio en casos de inmovilización o parálisis (Fleckman, 1985), en ancianos (De Berker, 2004), condiciones de isquemia local , terapia con citostáticos (Zaias, 1967), enfermedades sistémicas, desnutrición (Babcock, 1955), hipotiroidismo (Orentreich, 1979), síndrome de las uñas amarillas (Pavlidakey, 1984), síndrome de las uñas quebradizas, liquen plano (Geyer, 2004) y en infecciones, especialmente onicomicosis, comprobándose que vuelven a crecer normalmente cuando se utiliza terapia antifúngica (Geyer, 2004).

Tabla 18. Crecimiento de la uña según ciertas situaciones fisiológicas o patológicas

FISIOLÓGICO		PATOLÓGICO	
<u>Acelerado</u>	<u>Enlentecido</u>	<u>Acelerado</u>	<u>Enlentecido</u>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Hombre</i> ▪ <i>Diurno</i> ▪ <i>Verano</i> ▪ <i>Embarazo</i> ▪ <i>Mano derecha</i> ▪ <i>3^{er} dedo</i> ▪ <i>Juventud</i> ▪ <i>Mordedura uñas</i> ▪ <i>Avulsión</i> ▪ <i>Mano dominante</i> ▪ <i>Premenstrual</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Mujeres</i> ▪ <i>Nocturno</i> ▪ <i>Invierno</i> ▪ <i>Lactación</i> ▪ <i>Mano izquierda</i> ▪ <i>1^o y 5^o dedos</i> ▪ <i>Ancianos</i> ▪ <i>Inmoviliz.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Psoriasis</i> ▪ <i>Pitiriasis rubra pilar</i> ▪ <i>Hiperqueratosis epidermolítica</i> ▪ <i>Onicólisis idiopática en mujeres</i> ▪ <i>Hipertiroidismo</i> ▪ <i>Hiperpituitarismo</i> ▪ <i>Síndrome uñas quebradizas</i> ▪ <i>Etretinato, calcio, vitamina D, biotina, cisteína, L-DOPA, benoxaprofeno, anticonceptivos, antimicóticos.</i> ▪ <i>Shunt A-V</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Sind. uñas amarillas</i> ▪ <i>Liquen plano</i> ▪ <i>Policondritis recidivante</i> ▪ <i>Onicomycosis</i> ▪ <i>Enf. crónicas, infecciones agudas con fiebre</i> ▪ <i>Desnutrición, fumadores</i> ▪ <i>Hipotiroidismo</i> ▪ <i>Denervación, parálisis</i> ▪ <i>Neuropatía periférica</i> ▪ <i>Azatioprina, metotrexate</i> ▪ <i>Zidovudina, oro, litio, ciclosporina, heparina, sulfonamidas</i> ▪ <i>Disminuc. aporte sanguíneo</i>

⇒ Las propiedades físicas de la uña son:

a) DUREZA

La fortaleza o dureza de la uña se debe tanto a sus constituyentes como a su forma. Los factores de su forma que merecen destacarse son su doble curvatura, con ejes transversal y longitudinal, y la flexibilidad de la placa ventral comparada con la superficie dorsal. La doble curvatura le

proporciona rigidez, mientras que la flexibilidad permite una deformidad moderada a la flexión y una discreta menor extensión. La mayoría de los componentes de la matriz los proporcionan los corneocitos de la placa ungueal dorsal, que determinan una superficie brillante. Cuando la matriz está alterada por alguna enfermedad, o la superficie de la uña recibe un traumatismo, se pierde esta brillantez.

b) PERMEABILIDAD

El grado de edema de la placa ungueal cuando se alcaliniza se ha considerado un índice de enfermedad de la uña. La pérdida de agua transoniquial se puede medir *in vivo*, pero el estudio de penetrabilidad en la placa de una droga es más complicado. El coeficiente de permeabilidad para el agua se considera que es de $16,5 \times 10^{-3}$ cm/h y para el etanol de $5,8 \times 10^{-3}$ cm/h, lo que demuestra que la uña hidratada es más permeable al agua que al alcohol y que se comporta igual que un hidrogel de alto poder iónico. Combinando agua y alcohol se puede aumentar la permeabilidad de este último, y también sabemos que si añadimos N-acetil-L-cisteína o mercaptoetanol a un solvente acuoso se mejora la penetración de un antifúngico como el tolnaftato (Kobayasi, 1998).

La uña es 1000 veces más permeable al agua que la piel y en consecuencia las sustancias que requieren transfundir a través de la uña deben tener un alto grado de solubilidad acuosa. A pesar de esto hay que señalar que hay una vía de penetración lipídica paralela, que permite la penetración de moléculas hidrofóbicas, siendo los vehículos lipídicos de gran valor ya que se adhieren mejor a la superficie de la uña.

1.6. Tratamiento sustitutivo de la función renal

En el estadio final de la insuficiencia renal, esto es, cuando el filtrado glomerular disminuye por debajo de 15 ml/min, se hace necesario sustituir la función renal por una de las siguientes modalidades: diálisis (hemodiálisis ó diálisis peritoneal) ó transplante renal (de vivo ó de cadáver).

Las posibilidades que ofrece la diálisis son disminuir los valores sanguíneos de un número limitado de solutos y corregir los trastornos hidroelectrolíticos y del equilibrio acidobásico. La falta de secreción interna renal y la depuración insuficiente de sustancias tóxicas (entre un 15-20% de lo normal) provocan un estado de déficit y uremia permanentes (uremia “decapitada”) que requiere un tratamiento convencional asociado al dialítico (AIM, 1994).

1.6.1. Concepto y fundamentos físico-químicos de la diálisis

La diálisis es la difusión o paso de partículas solubles (solutos) de una solución a otra a través de una membrana semipermeable. El paso de estas partículas sólo será posible cuando su tamaño sea menor que el de los poros de la membrana, y se producirá en la dirección determinada por el gradiente de concentración desde donde se encuentra en cantidad mayor hacia el otro lado. Cada soluto funciona de una forma independiente en relación con el resto. Contribuye al equilibrio entre ambas soluciones el paso del agua (disolvente) en sentido contrario por un mecanismo de ósmosis (Álvarez, 1997).

La diálisis se utiliza en medicina como un método de depuración extrarrenal en las situaciones de uremia aguda y crónica (Cassidy, 1998). En la práctica clínica existen dos tipos de diálisis según la membrana semipermeable utilizada. La diálisis peritoneal utiliza el peritoneo (membrana natural); mientras que la diálisis con riñón artificial o hemodiálisis, emplea dializadores fabricados por la industria con membranas artificiales (acetato de celulosa, polisulfona y otras) (Daugirdas, 1988).

En cualquiera de los casos, la sangre del paciente es una de las soluciones (compartimiento sanguíneo) y está separada por la membrana semipermeable de la otra solución (compartimiento del líquido de diálisis). El tamaño de los poros de estas membranas impide el paso de las células sanguíneas y proteínas plasmáticas, así como de las bacterias que puedan contaminar el líquido de diálisis. La composición de este último es similar, electrolíticamente, a la de un líquido extracelular normal al que se añade glucosa para aumentar su osmolaridad con respecto al plasma. Con ello, se consigue una ultrafiltración adecuada para la diálisis peritoneal (paso de agua y solutos desde la sangre del paciente al líquido de diálisis). No obstante, también se puede obtener mediante el aumento de la presión hidrostática en el compartimiento sanguíneo o produciendo una presión negativa en el compartimiento del líquido de diálisis, por una fuerza de convección como habitualmente se hace en la hemodiálisis (Hakim, 1995).

1.6.2. Hemodiálisis

Los principios físicos en los que se basa la hemodiálisis (HD) son la difusión y la convección, los cuales permiten el paso de solutos y agua a través de una membrana semipermeable. Este intercambio entre la sangre y el líquido de diálisis (LD) logra la eliminación de las toxinas urémicas y el exceso de líquido del organismo, produciéndose de forma simultánea un equilibrio positivo hacia el paciente de calcio y bicarbonato (Van Stone, 1994).

➤ DIFUSIÓN

La eliminación de solutos en este proceso físico se produce por:

- a. Gradiente de concentración. La transferencia neta de un soluto está íntimamente relacionada con la diferencia de concentración de este a ambos lados de la membrana.
- b. Peso molecular. Existe una correlación negativa entre el peso molecular de los solutos y su transporte a través de la membrana de diálisis.
- c. Resistencia de la membrana de diálisis:
 - Está íntimamente ligada a las características intrínsecas de la misma. El transporte de solutos está negativamente relacionado con el número y tamaño de los poros y con el espesor de la membrana.
 - Producción de capas de recubrimiento que se depositan a ambos lados de la membrana. El grosor de estas capas le hacen perder eficacia depuradora y están relacionadas con el flujo de sangre y con el diseño del dializador.

➤ CONVECCIÓN

Basado en el transporte convectivo tiene lugar la ultrafiltración (UF), que permite el paso de agua y solutos a través de una membrana semipermeable. La UF se produce cuando el agua pasa a través de la membrana debido a una fuerza osmótica o hidrostática. Esta eliminación de agua se asocia a una pérdida de solutos de pequeño peso molecular, a la misma concentración que están al otro lado de la membrana.

a. Ultrafiltración hidrostática.

- Presión transmembrana. Durante la HD existe un paso de agua desde la sangre al LD debido al gradiente de presión generado entre ambos compartimientos.
- Coeficiente de ultrafiltración (CUF). La permeabilidad al agua varía considerablemente dependiendo del espesor y el tamaño de los poros de cada membrana. Esta permeabilidad viene indicada por el CUF, que es definido como la cantidad de ml/h/mmHg que pasa la membrana, lo que permite dividirlos en membranas de alto flujo (> 20) y de bajo flujo (< 10).

b. Ultrafiltración osmótica. Se produce por el movimiento de agua de un compartimiento a otro para compensar la diferencia de concentración de solutos.

➤ CIRCUITO DE HEMODIÁLISIS

a. Líneas sanguíneas.

- La línea arterial lleva la sangre desde el acceso vascular al dializador mediante una bomba de sangre de rodillos, a un flujo (Q_b) que puede oscilar entre 200-450 ml/min (o incluso mayor).
- La línea venosa devuelve la sangre depurada por el dializador al paciente.

b. Monitores de presión: Sistemas de alarma que regulan el funcionamiento del circuito, detectando déficit de flujo sanguíneo (Q_b) y presión venosa de retorno.

c. Detector de aire y cámara atrapaburbujas: Su objetivo es eliminar el aire del circuito y prevenir su paso al paciente mediante una pinza automática (Polaschegg, 1996).

➤ DIALIZADOR

Es el dispositivo esencial de la HD, donde está ubicada la membrana de diálisis, que separa el compartimiento de sangre del líquido de diálisis. La superficie y la composición química de la membrana constituyen las variables más importantes.

➤ LÍQUIDO DE DIÁLISIS

Compuesto por agua, Na, K, Cl, Ca, Mg, un alcalinizante preferiblemente bicarbonato, y glucosa, a temperatura de 36-37°C. El agua debe ser previamente desionizada y tratada con ósmosis inversa y se infunde a un flujo de 500-800 ml/min.

➤ ANTICOAGULACIÓN

El contacto de la sangre con el material de diálisis activa la cascada de la coagulación por la vía intrínseca por lo que se requiere anticoagulación. Esta tendencia a la coagulación es mayor con flujos de sangre bajos, hematocrito alto y una elevada tasa de UF. La más utilizada es la heparina sódica (0,5 a 0,8 mg/kg) a lo largo de la HD. Otras alternativas son las heparinas de bajo peso molecular y el citrato sódico.

1.6.3. Tipos de técnicas

HEMODIÁLISIS ESTÁNDAR

Flujos sanguíneos de alrededor de 300 ml/min.

Membranas de superficie entre 1,2-1,6 m² y con coeficientes de ultrafiltración bajos (10 ml/mmHg/min).

Flujo de diálisis de 500 ml/min.

Buena eliminación de pequeñas moléculas por difusión.

Transporte por convección limitado exclusivamente a la pérdida de peso.

Escasa eliminación de moléculas de mediano peso molecular.

Es la modalidad más difundida y económica.

HEMODIÁLISIS DE ALTA EFICACIA

Flujos de sangre más altos: 350-400 ml/min.

Membranas de superficie mayor: 1,8-2 m², pero con bajos coeficientes de ultrafiltración (< 10 ml/mmHg/min).

Flujo de diálisis en ocasiones de 750-1.000 ml/min (siempre con bicarbonato como alcalinizante).

Requiere un buen acceso vascular con baja recirculación, por lo que su aplicación no puede generalizarse.

Consigue un mayor aclaramiento de solutos de bajo peso molecular que la hemodiálisis estándar.

HEMODIÁLISIS DE ALTO FLUJO

Flujos de sangre y líquido de diálisis elevados.

Membranas de alta permeabilidad con coeficientes de ultrafiltración elevados (> 20 ml/mmHg/min).

Eliminación de pequeñas moléculas y moléculas medias por transporte convectivo.

Requiere buen acceso vascular y bicarbonato en el líquido de diálisis.

Se produce con frecuencia un proceso de entrada del líquido de diálisis hacia la sangre (retrofiltración) por descenso de la presión en el compartimiento sanguíneo en la parte más distal del filtro. Por ello, se precisan medidas que aseguren la esterilidad del líquido de diálisis.

HEMOFILTRACIÓN

Ausencia de líquido de diálisis. La eliminación de pequeñas y medianas moléculas sólo se efectúa por transporte convectivo. No hay diálisis.

Se utilizan filtros de muy alta permeabilidad (coeficiente de ultrafiltración mayor de 40 ml/mmHg/min).

Se produce un ultrafiltrado del plasma del orden de 120-150 ml/min, que es reemplazado por un líquido de reposición similar al plasma (30-40 l por sesión). La infusión se realiza antes o después del filtro.

Al ser un transporte convectivo, la eliminación de medianas y grandes moléculas es excelente, pero no así la de moléculas pequeñas que se eliminan mejor con el proceso difusivo (Rodríguez-Benot, 1997).

Es una técnica cara y de escasa implantación.

HEMODIAFILTRACIÓN

Es una técnica mixta que combina difusión (diálisis estándar) con alto transporte convectivo (40-80 ml/min) por lo que requiere reperfusión de 7-14 l por sesión (o más). Se eliminan, por tanto, pequeñas y medianas moléculas.

Utiliza membranas de alta permeabilidad.

Existen diferentes modalidades: Biofiltración; AFB (acetate free biofiltration); PFD (paired filtration dialysis) y “En línea”, caracterizada por:

- Utilizar el dializado como solución de reinfusión.
- Requerir un flujo de líquido de diálisis de 600 ml/min, de los que 80 a 100 ml serán reinfundidos en la línea venosa, después de ser filtrados a través de un filtro de polisulfona.
- Precisar líquido de diálisis “estéril” (Sanz, 1997).

1.6.4. Líquidos de diálisis

El líquido de diálisis debe considerarse como cualquier otro fármaco administrado al paciente, debe cumplir las características de seguridad de tales compuestos y ser, en lo posible, individualizado (Sanz, 1990).

1.6.4.1. Composición

Para evitar la precipitación de sales cálcicas el concentrado de diálisis se suministra en dos contenedores: uno con el alcalinizante (básico) y otro con los electrolitos y la glucosa (ácido).

a. Concentrado básico

Lleva el álcali necesario para corregir la acidosis de los pacientes. Puede contener acetato o bicarbonato:

Acetato: aunque fue el más utilizado, hoy día está cayendo en desuso dada la mala tolerancia y efectos secundarios asociados; su concentración oscila entre 35-40 mmol/l.

Bicarbonato: es el más utilizado. Su concentración varía entre 30-35 mmol por litro; lleva añadida una pequeña cantidad de acetato, entre 5 y 10 mmol por litro para mantener la estabilidad química de la solución. Hoy día el bicarbonato también puede suministrarse en forma de cartuchos de polvo, que previenen mejor la contaminación bacteriana y son de manejo más sencillo. Cuando se emplean técnicas de diálisis basadas en la difusión, la concentración de

bicarbonato puede ser levemente superior a la deseada en el plasma del paciente. Cuando se obtienen volúmenes elevados de ultrafiltración es necesario emplear concentraciones más altas para compensar las pérdidas convectivas.

Sin alcalinizante: en la técnica de hemodiafiltración AFB (acetate free biofiltration) el líquido de diálisis no lleva alcalinizante, siendo repuesto al organismo a través del líquido de sustitución.

b. Concentrado ácido

En su composición se encuentran glucosa y electrolitos.

Sodio: oscila entre 135-145 mmol/l, variando su cifra en función de las tendencias de los distintos grupos de acuerdo con la mejor tolerancia cardiovascular con sodios elevados, y un mejor control de la tensión arterial y la ganancia de peso con sodios más bajos. Durante la diálisis hay que extraer el agua y la sal acumuladas entre dos sesiones de diálisis. El componente de pérdida difusiva del sodio es más importante durante la diálisis con baños hiposódicos; sin embargo, ello conlleva una deshidratación extracelular y sobrehidratación intracelular, no deseables. Cuando el sodio del baño es similar al del agua plasmática el proceso difusivo cesa y la pérdida de agua y sal se realizan por mecanismos convectivos. Ya que el sodio es muy importante en la estabilidad cardiovascular es necesario establecer un balance dialítico exacto para evitar efectos adversos. Se están utilizando perfiles de sodio variables a lo largo de la sesión, para mejorar la tolerancia sin aumentar los efectos secundarios,

y también modelos de *biofeedback* que consigan la conductividad plasmática deseada al final de la sesión, con variaciones en la osmolaridad del baño durante la misma.

Potasio: la concentración varía entre 0-3 mmol/l, en función de la situación clínica del paciente. En situaciones de hiperpotasemia grave, hipercatabolismo, etc., se emplearán bajas concentraciones y en pacientes con tratamientos inotrópicos, baja ingesta de potasio y/o tendencia a la arritmia se usarán concentraciones más elevadas.

Calcio: oscila entre 1,25 y 2 mmol/l. Aunque no existe un acuerdo en cuanto a la cifra ideal, parece lo más sensato ajustarla en cada paciente de acuerdo a su situación de metabolismo mineral, su valor de PTH, de Ca y la ingesta de suplementos cálcicos como quelantes del fósforo, intentando evitar la hipercalcemia, que ocasione calcificaciones, o la hipocalcemia que estimule el hiperparatiroidismo.

Magnesio: poco estudiado. Oscila entre 0,25 y 0,75 mmol/l (más baja en el baño de bicarbonato).

Cloro: su concentración varía entre 98 y 112 mmol/l, dependiendo de la concentración de los otros cationes (Na, K, Ca y Mg), de modo que se consiga la electronegatividad.

Glucosa: los líquidos de diálisis pueden no tener glucosa, ser isoglucémicos o levemente hiperglucémicos con respecto al plasma. Hay controversia respecto al más idóneo, ya que si bien la ausencia de glucosa tiene menor riesgo de contaminación bacteriana el balance negativo originado durante la sesión puede ser importante, especialmente en pacientes con desnutrición (Fabris, 1996).

1.6.4.2. Control de calidad

La conductividad de la solución final (mezcla del agua tratada con el concentrado de diálisis) permite conocer de modo continuo si las proporciones son correctas. Hay que vigilar la esterilidad de la solución (los baños de bicarbonato se pueden contaminar con facilidad), así como la ausencia de metales pesados (su presencia puede deberse no a un inadecuado tratamiento del agua, sino a un aporte por los concentrados de diálisis en polvo), (Solazábal, 1998).

1.7. Aplicación del microanálisis por energía dispersiva de Rayos X

El microanálisis por rayos X es una técnica de análisis elemental basada en la generación de rayos X característicos al incidir un haz de electrones en los átomos de las muestras (Roomans, 1988a, 1990, 2002b; Warley, 1997). Estos rayos son específicos de cada elemento desde el cual se originan y, por tanto nos informan de qué elementos están presentes en la muestra. El microanálisis por rayos X de una muestra es, normalmente, utilizado con un detector semiconductor que recoge los rayos X de todas las energías simultáneamente. Esta técnica se llama microanálisis por energía dispersiva de rayos X (EPXMA) para distinguirla de otro método más antiguo, llamado análisis por longitud de onda dispersiva, que está basado en el filtrado de una determinada longitud de onda (elemento) desde un espectro de rayos X en un espectrómetro de cristal. El microanálisis por longitud de onda dispersiva tiene el inconveniente de que detecta un solo elemento en cada tiempo.

Existe un amplio número de técnicas analíticas para estimar el contenido de los elementos inorgánicos en los especímenes biológicos, como la espectrometría por absorción atómica y la fotometría de llama. Estas técnicas tan sólo detectan uno ó dos cationes simultáneamente y requieren a su vez, gran cantidad de muestras analizadas.

El microanálisis por energía dispersiva de rayos X, es una técnica que combina la posibilidad de análisis químico con el poder de resolución del microscopio electrónico y, por tanto, posibilita correlacionar la información estructural con el contenido elemental. Además, permite el análisis simultáneo de todos los cationes y aniones ($Z \leq 11$) presentes en el espécimen irradiado por el haz de electrones y requiere tan sólo un número de muestras pequeño.

El microanálisis por rayos X de muestras biológicas es una técnica que puede usarse para investigar los efectos de alteraciones metabólicas y electrolíticas, fármacos, tóxicos, biomateriales ó agentes externos en la composición elemental de la muestra.

La idea de usar un haz electrónico para producir radiografías analíticas fue patentada por Hiller en 1947, aunque nunca constituyó un modelo de trabajo. Entre 1948 y 1950, Castaing y Guinier combinaron por primera vez la óptica electrónica y el análisis por rayos X (Hongpaisan, 1997). Sin embargo, los detectores incorporados a las microsondas tenían entonces bastantes limitaciones. Fue en 1968 cuando se impuso el análisis de rayos X, con la construcción de los detectores de energía dispersiva de estado sólido (Fitzgerald, 1968).

Estos detectores ofrecen más eficacia que los detectores de longitud de onda, ya que reciben un porcentaje superior de la radiación emitida por la muestra, no es necesario su movimiento para la captación de distintas señales, permiten mayor velocidad en el análisis y dan información simultánea sobre varios elementos (González-Gómez, 1997). Sin embargo las distorsiones espectrales son superiores a las de los detectores de longitud de onda. La aplicación conjunta de la microscopía electrónica y los sistemas de detección de rayos X ha hecho posible recientemente, establecer el concepto de microscopía electrónica analítica. La microscopía electrónica analítica, es una técnica que utilizando como fuente un haz de electrones, permite analizar "in situ" la composición química de las muestras de forma simultánea a su observación (Roomans, 1981; Morgan, 1985).

A partir de los trabajos de Hall en Cambridge, el interés por los estudios relacionados con el microanálisis y su aplicación en medicina y en biología han aumentado notablemente (Goldstein, 1992; Jervis, 1994; Novak, 1996; Hongpaisan, 1997; Warley, 1997; MacPherson, 2000; Merigoux, 2003; Benes, 2003; Sukumar, 2007).

El análisis de los elementos del pelo es una línea de investigación relativamente reciente que evoluciona con la disponibilidad de métodos espectroscópicos y radioactivos, como por ejemplo la espectrometría de absorción atómica (EAA) y el análisis de activación de neutrones ó el microanálisis de rayos X. Los distintos **métodos de análisis del pelo** obedecen actualmente a esta clasificación (Forslind, 1994):

a) Métodos en los que se destruye la muestra:

- Espectrometría de absorción atómica (EAA)
- Análisis de activación de neutrones (AAN)

b) Métodos en los que se no destruye la muestra:

- Análisis de rayos X de dispersión de energía (XDE)
- Análisis de rayos X de dispersión de longitudes de onda (XDLO)
- Análisis de emisión de rayos X inducida por partículas (protones) (EXIP)
- Análisis de fluorescencia de rayos X (FRX)

1.7.1. Bases físicas

Cuando un haz de electrones acelerados incide sobre la superficie de una muestra, se produce, entre otros fenómenos, la ionización de los átomos de esa muestra, esto es, la pérdida de electrones de los orbitales internos. Cuando un átomo se encuentra en un estado ionizado, otro electrón de una capa más externa salta inmediatamente a la capa deficitaria y rellena el hueco producido. Este salto implica una liberación de energía, que se manifiesta en forma de radiación electromagnética (rayos X) y es dependiente del número atómico del elemento.

Los rayos X generados se pueden clasificar en dos categorías: *rayos X característicos* y un fondo ó continuo de rayos X ó *rayos X continuos*. Los *rayos X característicos* son generados como resultado de la colisión entre los electrones del haz primario con los electrones de los orbitales que se encuentran alrededor del núcleo. Por el contrario, los *rayos X continuos* ó radiación continua son producidos como

consecuencia de la desaceleración que sufren los electrones del haz primario al interactuar con el núcleo atómico. La energía de los rayos X característicos depende del número atómico del elemento y puede ser utilizada para identificar un elemento químico presente en la muestra.

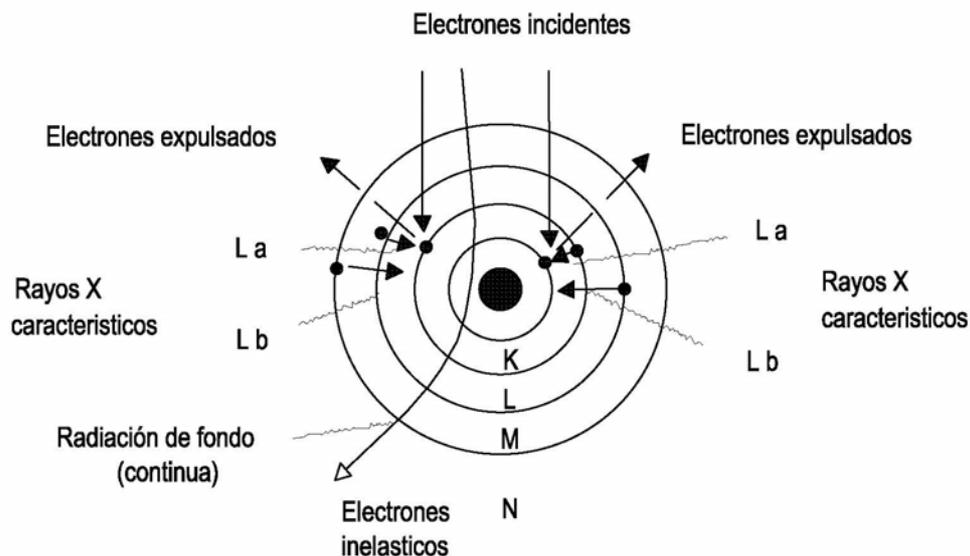


Figura 9: Representación de la generación de rayos X

Los rayos X continuos no aportan información sobre la composición elemental de la muestra, sin embargo, la intensidad de la radiación de fondo se relaciona con la masa total del volumen analizado. Por tanto, la razón entre la radiación de rayos X característicos y la razón de fondo se relaciona con la concentración del elemento en el volumen analizado. La concentración más baja de un elemento que puede ser detectada es del orden de pocos mmol/Kg. La resolución espacial de análisis depende del espesor de la muestra (Goldstein, 1992; Roomans, 2002b).

El análisis de los rayos X emitidos por la muestra permite conocer la composición de la misma. Dicho análisis consiste en medir la energía

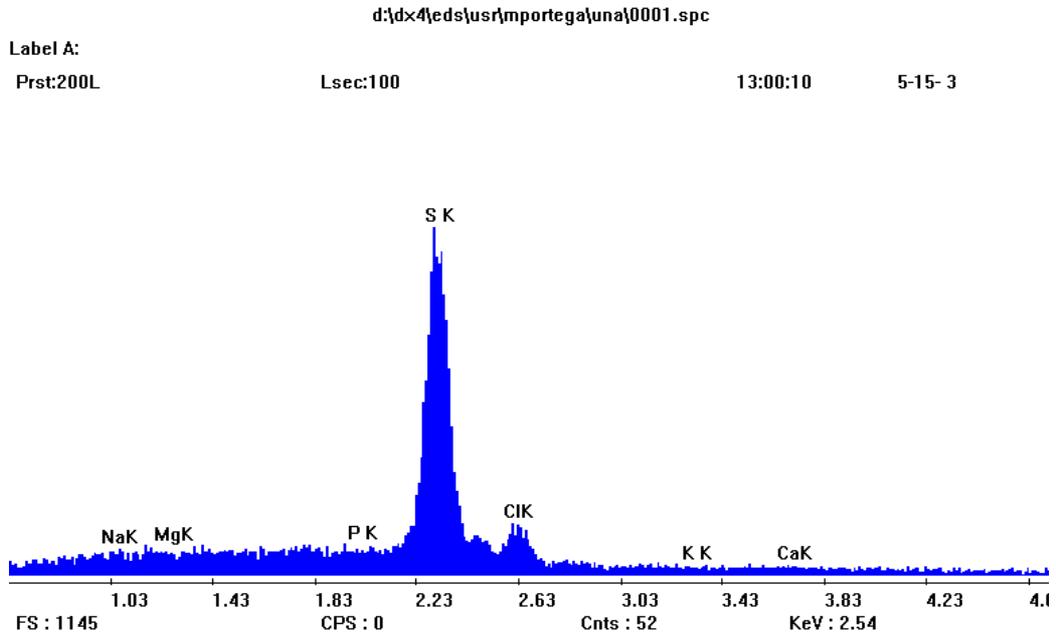


Figura 11: Espectro de la uña de un miembro del grupo control

Se aprecia un pico relevante en el cloro.

2. J U S T I F I C A C I Ó N

2. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

Hay diversos elementos entre los componentes del pelo que son útiles para las comparaciones entre cuadros normales y patología sistémica. El azufre y otros oligoelementos como el cobre, zinc y hierro parecen ser sondas satisfactorias de la normalidad. En la literatura existe controversia en el significado de las variaciones de la concentración de elementos comunes como el sodio, potasio, calcio y cloro. El análisis del azufre y otros bioelementos en el pelo y la uña con el fin de obtener el diagnóstico o la evolución de un proceso patológico es un tema de actualidad (Lech, 2002). En un reciente estudio se relaciona la menor concentración de calcio en el pelo con mayor riesgo de padecer enfermedad coronaria (MacPherson, 2000).

Los métodos de microanálisis de rayos “X” permiten realizar un estudio de los bioelementos contenidos en el pelo y las uñas que se hayan incorporado endógenamente. La enfermedad renal crónica terminal implica desórdenes metabólicos que suponen alteraciones bioquímicas y estructurales. Los pacientes en programa de hemodiálisis periódica están sometidos a numerosas variaciones de la concentración de electrolitos, y otras sustancias, que hacen de estos pacientes un subgrupo con características propias y especiales.

Nos preguntamos si dichas variaciones quedan reflejadas en los anejos cutáneos (Zevin, 1991).

3. O B J E T I V O S

3. OBJETIVOS

Objetivo general

Realizar un estudio comparativo del patrón iónico de los bioelementos secundarios a través de la microscopía electrónica analítica en el pelo y la uña de pacientes con ERCA.

Objetivos específicos

1. Establecer el contenido de los bioelementos secundarios en el pelo y la uña de pacientes con insuficiencia renal crónica en prediálisis y en programa de hemodiálisis.
2. Analizar los resultados obtenidos del patrón microanalítico de los bioelementos secundarios estableciendo analogías, diferencias y relaciones en los anejos cutáneos (pelo y uña) entre los dos grupos establecidos con insuficiencia renal crónica (en prediálisis y hemodiálisis) y el grupo control.
3. Determinar los indicadores microanalíticos evolutivos implicados en la enfermedad renal crónica.
4. Analizar comparativamente los resultados obtenidos con lo publicado sobre el tema en la literatura científica (Análisis del estudio bibliográfico).

4. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO

4. PACIENTES, MATERIAL y MÉTODOS

4.1. Características de los grupos de pacientes

Según el criterio estadístico que se menciona en el apartado **4.5.** se tomó muestra de pelo y uña a 48 pacientes, 16 en cada uno de los grupos que se detallan a continuación. El período durante el que se tomaron las muestras fue entre el 28 de octubre de dos mil tres y el 3 de noviembre de dos mil cuatro.

⇒ **Criterios de inclusión en los tres grupos:**

- ✓ Consentimiento informado
- ✓ Edades comprendidas entre 30 y 80 años
- ✓ Abstención de contacto con producto químico alguno en el pelo en los tres días previos a la toma de la muestra (incluyendo champús, jabones, lacas, etc)
- ✓ Ausencia de enfermedad dermatológica que afecte a piel, pelo o uña

⇒ **Criterios de exclusión del estudio:**

- ✓ Negativa del consentimiento
- ✓ Pacientes con tintes en el pelo ó laca de uñas
- ✓ Pacientes en contacto con lacas ó pinturas u otras sustancias químicas
- ✓ Antecedentes de calcifilaxia
- ✓ Padecimiento de enfermedad dermatológica

4.1.1. Grupo de prediálisis

Los **criterios de inclusión** de los 16 pacientes (8 hombres y 8 mujeres) de este grupo fueron los siguientes:

- ✓ Insuficiencia renal crónica de cualquier etiología con aclaramiento de creatinina menor de 20 ml/min
 - ✓ No transplante renal previo, ni tratamiento renal sustitutivo
- Seguimiento en la unidad de hemodiálisis del Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Clínico de San Cecilio en el periodo comprendido entre el 20 de octubre de dos mil tres y el 26 de abril de dos mil cuatro

4.1.2. Grupo de hemodiálisis

Los **criterios de inclusión** de los 16 pacientes (8 hombres y 8 mujeres) de este grupo fueron los siguientes:

- ✓ Insuficiencia renal crónica en estadio 5 en programa de hemodiálisis periódica estándar ó hemodiafiltración en línea durante dos ó mas años
- ✓ Diuresis residual menor de 500 cc al día
- ✓ No transplante renal previo
- ✓ No tratamiento previo con diálisis peritoneal
- ✓ Seguimiento en la unidad de hemodiálisis del Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Clínico de San Cecilio en el periodo comprendido entre el 20 de octubre de dos mil tres y el 26 de abril de dos mil cuatro

Todos ellos recibían hemodiálisis durante 3.5 a 4 horas tres días por semana a través de accesos vasculares permanentes tipo fístula arterio-venosa ó catéter yugular tunelizado a flujos entre 200 y 500 ml/min.

Las membranas utilizadas fueron polisulfonas de alta permeabilidad (entre 1.6 y 2.1m²). El anticoagulante utilizado durante la sesión fue heparina sódica a dosis de entre 0.5 y 0.8 mg/Kg.

Todos los pacientes tenían un Kt/V de 1.2 ó mayor.

En los seis meses previos a la toma de las muestras, en algún momento recibieron tratamiento con eritropoietina recombinante humana ó bien con darbepoetina alfa en diversas dosis.

La solución del dializado, mezclada con agua ultrapura (tratada con ósmosis inversa) y bicarbonato sódico (con una equivalencia para 100g de Na⁺ 1190 mmol y HCO₃⁻ 1190 mmol), a un flujo de entre 500 y 800 ml/min, contenía los siguientes **electrolitos** y características:

Na⁺: 140.0 mmol/l

K⁺: 1.5 mmol/l

Ca²⁺: 1.5 mmol/l

Mg²⁺: 0.5 mmol/l

Cl⁻: 106.5 mmol/l

HCO₃⁻: 35.0 mmol/l

CH₃COO⁻: 4.0 mmol/l

Glucosa: 1.0 g/l

Osmolaridad: 295 mosm/l

La **composición del concentrado ácido** (de 5 l) era la siguiente:

Cloruro sódico: 206.605 g

Cloruro potásico: 3.920 g

Cloruro cálcico 2H₂O: 7.735 g

Cloruro magnésico 6H₂O: 3.570 g

Glucosa monohidratada: 38.500 g

Acido acético glacial: 8.470 g

Agua apropiada: 1000 ml

4.1.3. Grupo de control

Los **criterios de inclusión** de los 16 pacientes (8 hombres y 8 mujeres) de este grupo fueron los siguientes:

- ✓ Firma del consentimiento informado
- ✓ Ausencia de enfermedad conocida en el momento de la toma de la muestra
- ✓ Rango de edad similar a los otros grupos

4.2. Toma de muestras

Se extrajo una muestra de 5 a 10 pelos mediante tracción con pinzas protegidas de la región occipital.

Se cortó la uña del índice de la mano izquierda, sin restos de laca o derivados químicos.

Cada muestra se introdujo para su traslado al laboratorio en un sobre de papel identificado con las iniciales del paciente y la fecha.

4.3. Material e instrumental

- Pinzas de acero inoxidable con las puntas protegidas con goma
- Tijeras de acero inoxidable
- Platinas de aluminio con adhesivo de carbón.
- Evaporador de Carbón. Hitachi (Tokio, Japón)
- Microscopio Electrónico de Barrido Philips XL-30 (Eindhoven, Holanda)
- Detector de rayos X EDAX. DX-4 (Eindhoven, Holanda)
- Detector de electrones retrodispersados de estado sólido. K.E. Development (Cambridge, Reino Unido),



Figura 12: Microscopio Electrónico de Barrido Philips XL-30

4.3.1. Montaje y recubrimiento de las muestras

Montaje de 1 uña y 3 a 5 pelos, incluyendo la zona mas cercana a la raíz en la platina de aluminio, sobre la que se pega el adhesivo de carbón. Las muestras se manipulan con unas pinzas acodadas.

Es fundamental en la preparación de las muestras, proporcionarles una superficie conductora de la electricidad, que facilite el barrido del haz de electrones durante su observación microscópica y detección analítica. Para ello son recubiertas con una capa de carbón utilizando un evaporador (Hitachi, Tokio, Japón).



Figura 13: Muestra de pelo y uña montada y recubierta

4.4. Instrumentación y parámetros analíticos

4.4.1. Microscopio electrónico de barrido y detectores

Para el desarrollo de la presente tesis hemos utilizado un microscopio electrónico de barrido Philips XL30 (Philips, Eindhoven, Holanda), equipado con una lente de objetivo cónica, un detector de energía dispersiva de rayos X con ventana ultrafina EDAX (Eindhoven, Holanda). La configuración geométrica de este equipamiento posibilita la detección simultánea de electrones secundarios y rayos X, con una pequeña distancia de trabajo y un alto ángulo de toma (take-off- angle).

4.4.2. Observación de las muestras

En el pelo, se analiza la zona mas proximal del tallo piloso y en la uña el lado convexo de esta.

Para la visualización de las muestras mediante electrones secundarios los parámetros de instrumentación fueron los siguientes:

- Voltaje del microscopio: 15 kV
- Angulación de superficie: 35°
- Distancia de trabajo: 10 mm

Las imágenes por electrones secundarios fueron observadas con polaridad normal y las imágenes por electrones retrodispersados con polaridad invertida.

4.4.3. Parámetros analíticos

Para la detección de rayos X se utilizaron las siguientes condiciones instrumentales:

- Voltaje del microscopio: 15 kV
- Aumentos: 5.000
- Ángulo de toma (Take-off-angle): 60°
- Angulación de superficie: 35°
- Cuentas por segundo registradas por el detector: 150-900
- Tiempo de adquisición de cuentas: 100 s
- Tamaño del haz (Spot size): 5
- Distancia de trabajo: 10 mm
- Área de análisis: puntiforme y estático.

Se realizaron 5 análisis sucesivos durante 100 segundos cada uno de cada pelo y uña de cada muestra en condiciones estándar. De cara al estudio estadístico, se consideró como valor de cada uno de los elementos la media de los 5 datos obtenidos en dichos análisis.

Se recogieron los espectros de los siguientes oligoelementos: sodio, potasio, calcio, magnesio, cloro, fósforo y azufre en pelo y uña.

Se tomaron como significativos los valores que superaban la unidad.

4.5. Soporte informático y análisis estadístico

El tratamiento estadístico de los datos se ha llevado a cabo con la ayuda del paquete de programas estadísticos SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 12.0.

Tras introducir los datos en una base de Datos de Excel se ha capturado desde SPSS para realizar el estudio estadístico de los citados datos.

El tamaño muestral se calculó para poder detectar diferencias de 1.3 desviaciones típicas entre las medias de los grupos con un error alfa del 5% y una potencia del 80%.

En primer lugar se ha realizado un **estudio estadístico descriptivo** de las variables estudiadas, según los tres grupos establecidos de hemodiálisis, prediálisis y controles.

Se han obtenido los valores de la media, desviación estándar y valores mínimo y máximo observados en cada muestra y los correspondientes intervalos de confianza al 95% para cada una de las medias obtenidas.

Mediante el procedimiento “Explorar” se han realizado los correspondientes test de normalidad de Shapiro-Wilk (por tratarse de muestras de menos de 50 observaciones) y, en los casos de significación, se han aplicado las oportunas transformaciones a los datos hasta conseguir la normalización de los mismos.

Posteriormente se han comparado los tres grupos mediante el procedimiento de ANOVA (Análisis de la Varianza), realizando en caso de significación de este test, las correspondientes comparaciones múltiples posteriores, mediante el procedimiento de Tukey, dado que las muestras de los tres grupos tienen el mismo tamaño.

Para comparar hombres y mujeres dentro de cada grupo, se ha empleado el Test de Student ó Welch según las varianzas poblacionales fueran iguales ó distintas (Test de Levene).

De igual forma se han calculado los coeficientes de correlación de Pearson entre las distintas variables dentro de cada uno de los grupos para estudiar el grado de dependencia lineal de las mismas, con sus correspondientes niveles de significación. El signo del coeficiente indica el sentido de la dependencia: si es positivo indicará que valores altos o bajos de una variable se corresponden con valores también altos o bajos de la otra. Cuando es negativo nos indica una dependencia en sentido inverso, es decir valores altos de una variable se corresponden con valores bajos de la otra y viceversa

Para estudiar la influencia conjunta de Grupo y sexo se ha realizado un ANOVA de dos factores realizándose también en caso de significación las comparaciones múltiples.

5. R E S U L T A D O S

5. RESULTADOS

5.1. Estadística descriptiva

Los valores de los principales parámetros descriptivos para todas las variables analizadas se detallan en las Tablas 19 (Pelo) y 20 (Uña):

Tabla 19: Análisis descriptivo de las variables analizadas (PELO)

PELO	N	Media	Desviac. típica	Error típico	Intervalo confianza (media 95%)		Mínimo	Máximo	
					Lim. Inf.	Lim.Sup.			
Na	Hemodiálisis	16	,38269	,143833	,035958	,30604	,45933	,116	,730
	Prediálisis	16	,51200	,148077	,037019	,43310	,59090	,290	,762
	Controles	16	,43481	,115631	,028908	,37320	,49643	,292	,692
Mg	Hemodiálisis	16	,37313	,172522	,043131	,28119	,46506	,102	,754
	Prediálisis	16	,43125	,117843	,029461	,36846	,49404	,308	,734
	Controles	16	,37731	,194589	,048647	,27362	,48100	,146	,888
P	Hemodiálisis	16	,06588	,147967	,036992	-,01297	,14472	,000	,604
	Prediálisis	16	,02719	,020993	,005248	,01600	,03837	,000	,070
	Controles	16	,02719	,028666	,007167	,01191	,04246	,000	,124
S	Hemodiálisis	16	11,14581	1,931032	,482758	10,11684	12,17479	8,408	16,720
	Prediálisis	16	11,23512	1,140174	,285044	10,62757	11,84268	9,718	14,036
	Controles	16	9,56963	1,614358	,403589	8,70939	10,42986	6,310	11,754
Cl	Hemodiálisis	16	,71387	,488992	,122248	,45331	,97444	,066	1,444
	Prediálisis	16	,68438	,447326	,111832	,44601	,92274	,038	1,296
	Controles	16	,75150	,306748	,076687	,58805	,91495	,296	1,262
K	Hemodiálisis	16	,025562	,0466090	,0116522	,000726	,050399	,0000	,1760
	Prediálisis	16	,037000	,0498531	,0124633	,010435	,063565	,0000	,1880
	Controles	16	,035500	,0524671	,0131168	,007542	,063458	,0000	,1860
Ca	Hemodiálisis	16	,036500	,0708444	,0177111	-,001250	,074250	,0000	,2180
	Prediálisis	16	,030000	,1011059	,0252765	-,023876	,083876	,0000	,4060
	Controles	16	,004000	,0160000	,0040000	-,004526	,012526	,0000	,0640

Tabla 20: Análisis descriptivo de las variables analizadas (UÑA)

U Ñ A	N	Media	Desviac. típica	Error típico	Intervalo confianza (media 95%)		Mínimo	Máximo	
					Lím. Inf.	Lím.Sup.			
Na	Hemodiálisis	15	,31480	,211613	,054638	,19761	,43199	,098	,902
	Prediálisis	16	,36450	,141219	,035305	,28925	,43975	,152	,676
	Controles	16	,41166	,182416	,045604	,31445	,50886	,120	,766
Mg	Hemodiálisis	15	,19187	,065498	,016911	,15560	,22814	,074	,316
	Prediálisis	16	,15750	,085371	,021343	,11201	,20299	,012	,302
	Controles	16	,16447	,049375	,012344	,13816	,19078	,062	,254
P	Hemodiálisis	15	,44607	,191855	,049537	,33982	,55231	,106	,834
	Prediálisis	16	,47200	,237060	,059265	,34568	,59832	,178	,916
	Controles	16	,36984	,181207	,045302	,27329	,46640	,182	,720
S	Hemodiálisis	15	8,29233	2,582730	,666858	6,86206	9,72260	3,190	12,540
	Prediálisis	16	10,25275	3,231777	,807944	8,53066	11,97484	4,724	15,614
	Controles	16	6,95600	2,485526	,621382	5,63156	8,28044	4,000	11,394
Cl	Hemodiálisis	15	1,47880	1,011568	,261186	,91861	2,03899	,236	3,484
	Prediálisis	16	1,70438	,541598	,135400	1,41578	1,99297	,912	2,962
	Controles	16	1,91434	,838344	,209586	1,46762	2,36107	1,068	3,926
K	Hemodiálisis	15	,421733	,2665707	,0688283	,274111	,569355	,1080	,8620
	Prediálisis	16	,544125	,4125352	,1031338	,324300	,763950	,1420	1,8220
	Controles	16	,590250	,4225477	,1056369	,365090	,815410	,1740	1,6480
Ca	Hemodiálisis	15	,699200	,4635686	,1196929	,442484	,955916	,1940	1,7280
	Prediálisis	16	,573125	,3228060	,0807015	,401114	,745136	,0000	1,0520
	Controles	16	,523750	,3604583	,0901146	,331675	,715825	,0580	1,4980

Para poder realizar el análisis de la varianza, además de ser las muestras independientes, y haber contrastado la normalidad de los datos, otra condición que se debe cumplir es la de homogeneidad de varianzas, que se realiza mediante el test de Levene. La Tabla 21 muestra los resultados de dicha prueba para todas las variables medidas, junto con su significación.

Tabla 21: Prueba de homogeneidad de varianzas

		Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
SODIO	PELO	,915	2	45	,408
	UÑA	,817	2	44	,448
MAGNESIO	PELO	1,536	2	45	,226
	UÑA	2,098	2	44	,135
FOSFORO	PELO	3,470	2	45	,040
	UÑA	,814	2	44	,450
AZUFRE	PELO	1,039	2	45	,362
	UÑA	,945	2	44	,396
COLORO	PELO	3,577	2	45	,036
	UÑA	3,641	2	44	,034
POTASIO	PELO	,096	2	45	,909
	UÑA	,299	2	44	,743
CALCIO	PELO	2,892	2	45	,066
	UÑA	1,093	2	44	,344

- gl 1 = *grados de libertad*= Número de grupos – 1
- gl 2 = *Número total de individuos* – número de grupos
- P = *Nivel de significación*

En los casos donde no se cumple la normalidad y/ó no se cumple la homogeneidad de varianzas, se han aplicado transformaciones que corrigen dichos problemas (transformación logarítmica).

En el caso del potasio tanto en pelo como en uña, el resultado era de no normalidad, y, en el pelo no se encontró transformación que la normalizase, por lo que se realizó la comparación mediante el test no paramétrico de Kruskal-Wallis, dando un valor P para el potasio en el pelo de 0,468 y para el potasio en la uña un valor de P = 0,778, ambos estadísticamente no significativos.

Tabla 22: ANOVA

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Log. Sodio pelo	Inter-grupos	,838	2	,419	3,951	,026
	Intra-grupos	4,772	45	,106		
	Total	5,610	47			
Log. Sodio uña	Inter-grupos	,663	2	,331	1,395	,259
	Intra-grupos	10,215	43	,238		
	Total	10,877	45			
Magnesio pelo	Inter-grupos	,034	2	,017	,619	,543
	Intra-grupos	1,223	45	,027		
	Total	1,256	47			
Magnesio uña	Inter-grupos	,010	2	,005	1,082	,348
	Intra-grupos	,206	44	,005		
	Total	,216	46			
Log. Azufre pelo	Inter-grupos	,284	2	,142	6,142	,004
	Intra-grupos	1,041	45	,023		
	Total	1,325	47			
Log. Azufre uña	Inter-grupos	1,269	2	,634	5,309	,009
	Intra-grupos	5,257	44	,119		
	Total	6,526	46			
Cloro pelo	Inter-grupos	,036	2	,018	,102	,903
	Intra-grupos	8,000	45	,178		
	Total	8,036	47			
Log. Cloro uña	Inter-grupos	1,619	2	,809	2,841	,069
	Intra-grupos	12,537	44	,285		
	Total	14,156	46			
Log. Potasio uña	Inter-grupos	,899	2	,450	1,022	,368
	Intra-grupos	19,356	44	,440		
	Total	20,255	46			

- gl 1 = *grados de libertad* = Número de grupos – 1
- F = *Estadístico de contraste. F de Snedecor experimental*
- P = *Nivel de significación*

En la Tabla 22 se muestra el análisis de la varianza de los elementos estudiados, destacando la no significación del cloro en el pelo y que el logaritmo del cloro en la uña da un valor $P = 0,069$ cercano a la significación.

5.2. Resultados de las comparaciones

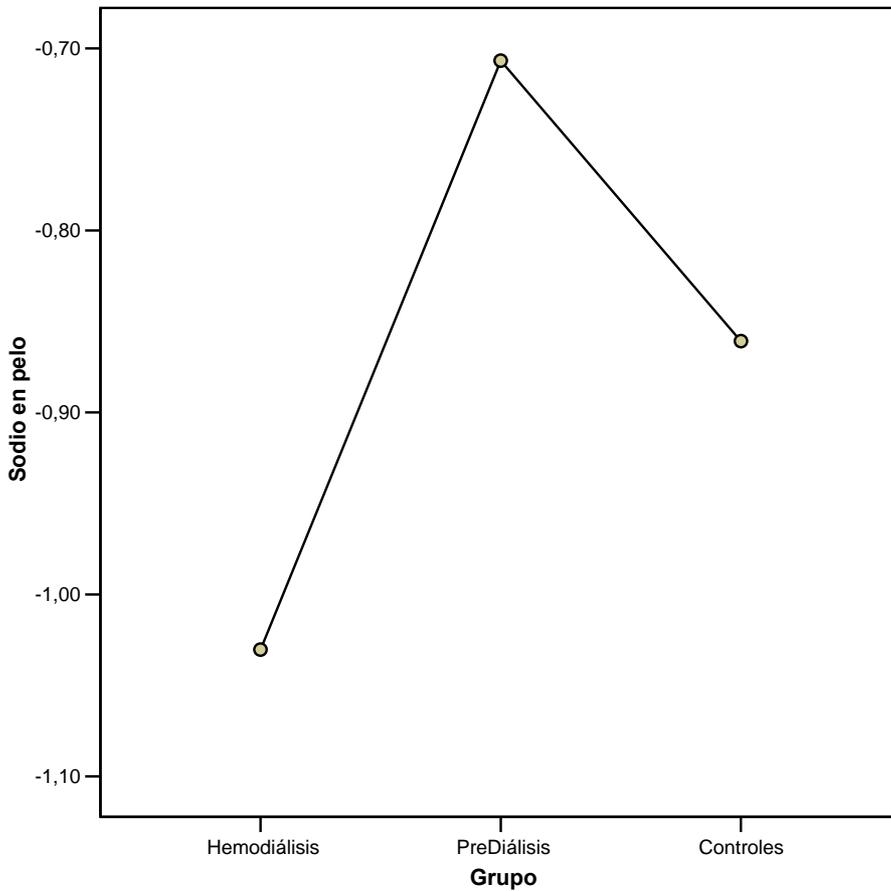
Para los casos en que el análisis de la varianza (ANOVA) dio significativo, se realizan las correspondientes comparaciones múltiples, para comprobar entre qué medias existen diferencias significativas.

a) Sodio en pelo (transformada mediante logaritmo)

$$(F_{\text{exp}} = 3,951; \text{gl} = (2, 45); P = 0,026)$$

(donde $F_{\text{exp}} = F$ de Snedecor experimental y $\text{gl} =$ grados de libertad)

Al ser los tres grupos de igual tamaño, aplicamos el test HSD de Tukey para las comparaciones múltiples, resultando que existen diferencias entre el grupo de hemodiálisis y de prediálisis, dando en estos últimos la media más alta, con un intervalo de confianza (al 95%) para la diferencia de medias entre hemodiálisis y prediálisis de (0,0445; 0,6026) y no existiendo diferencias respecto a los controles de ninguno de los dos grupos mencionados.



b) **Sodio en uña (transformada mediante logaritmo)**

($F_{exp} = 1,395$; $gl = (2,43)$; $P = 0,259$)

Dado que el análisis de la varianza no es significativo, podemos concluir que las medias de sodio en la uña dan iguales resultados en los tres grupos.

c) **Magnesio en pelo** ($F_{\text{exp}} = 0,619$; $gl = (2,45)$; $P = 0,543$)

Dado que el análisis de la varianza no es significativo, podemos concluir que las medias de magnesio en pelo pueden admitirse como iguales en los tres grupos.

d) **Magnesio en uña** ($F_{\text{exp}} = 1,082$; $gl = (2,44)$; $P = 0,348$)

Puede admitirse la igualdad de medias del magnesio en la uña en los tres grupos dado que el ANOVA no es significativo.

e) **Fósforo en pelo (transformada mediante logaritmo)**

($F_{\text{exp}} = 1,034$; $gl = (2,45)$; $P = 0,364$)

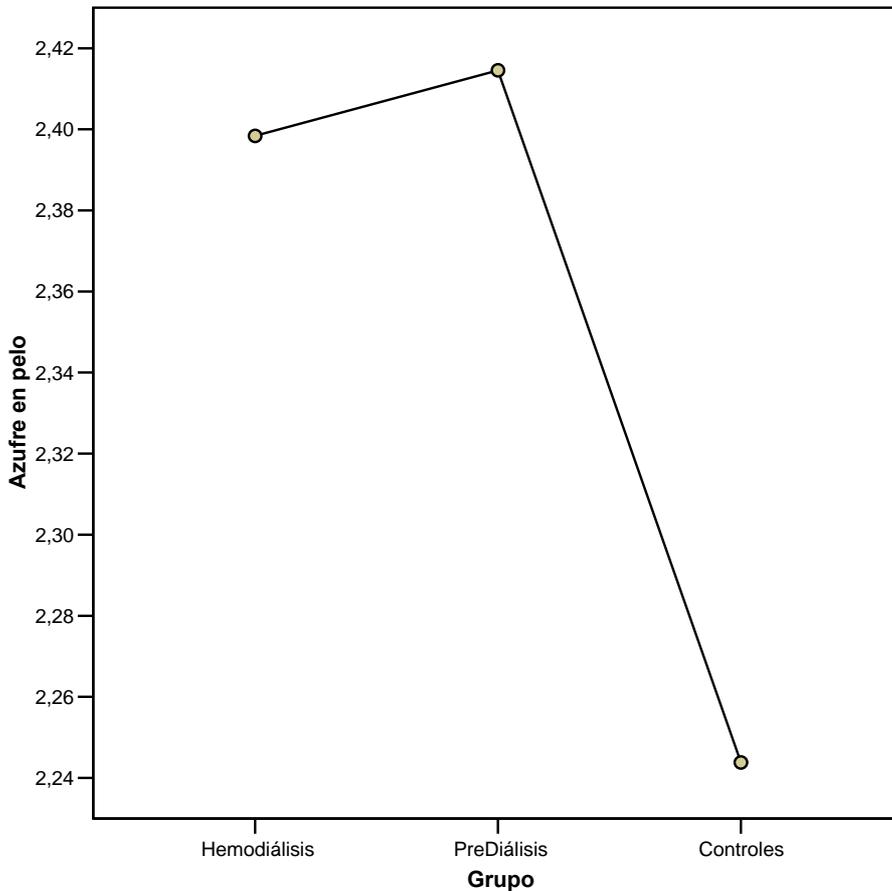
Puede admitirse la igualdad de medias del fósforo en el pelo en los tres grupos dado que el ANOVA no es significativo.

f) **Fósforo en uña** ($F_{\text{exp}} = 1,069$; $gl = (2, 44)$; $P = 0,352$)

Puede admitirse la igualdad de medias del fósforo en la uña en los tres grupos dado que el ANOVA no es significativo.

g) **Azufre en pelo (transformada mediante logaritmo)**

($F_{\text{exp}} = 6,142$; $gl = (2,45)$; $P = 0,004$)



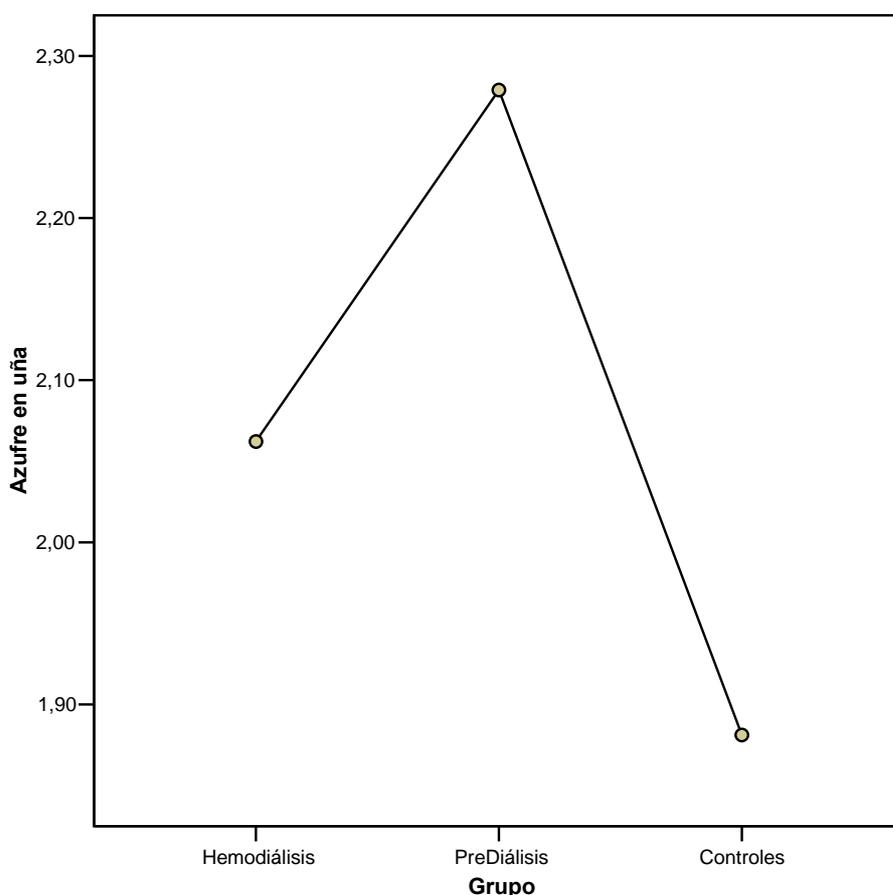
Los grupos que presentan diferencias significativas son:

- Hemodiálisis con controles: Intervalo de Confianza (I.C.) al 95% para la diferencia de medias de (0,0242; 0,2849).
- Prediálisis con controles: I.C. al 95% para la diferencia de medias de (0,0404; 0,3010). La diferencia de medias entre estos dos grupos es mayor que la existente entre hemodiálisis y controles.

Se puede concluir que las medias de azufre en pelo en el grupo de hemodiálisis son mayores que las medias del grupo control y que las medias de azufre en pelo son mayores en el grupo de prediálisis que en el grupo control, no observándose diferencias entre los grupos de hemodiálisis y prediálisis.

h) **Azufre en uña (transformada mediante logaritmo)**

($F_{\text{exp}} = 5,645$; $gl = (2,44)$; $P=0,007$)



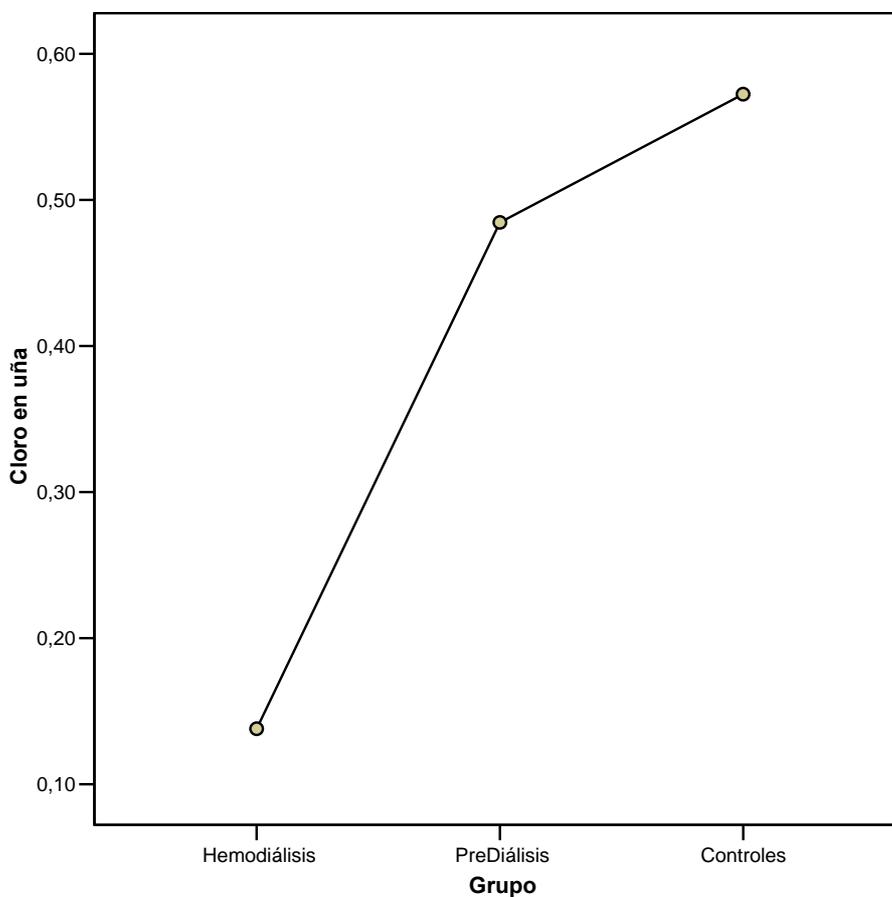
Las diferencias significativas se hallan entre prediálisis y controles, siendo mayores las medias del primer grupo. I.C. al 95% para la diferencia de medias de (0,1013; 0,6941)

i) **Cloro en pelo** ($F_{\text{exp}} = 0,102$; $gl = (2,45)$; $P = 0,903$)

Dado que claramente el resultado es no significativo, se puede admitir la igualdad de las medias para los tres grupos.

j) **Cloro en uña (transformada mediante logaritmo)**

($F_{\text{exp}} = 2,841$; $gl = (2,44)$; $P = 0,069$)



Aunque el ANOVA no es significativo, está muy cercano a la significación. Se observa que dicha cercanía a la significación, es debida a la diferencia entre hemodiálisis y controles. Probablemente con muestras de mayor tamaño, se hubiese alcanzado la significación.

k) **Potasio en pelo** (Chi cuadrado = 1,520; gl = 2; P =0,468)

Para los niveles de potasio en el pelo, no se encontró transformación normalizadora, por lo que se aplicó el ANOVA no paramétrico (Test de Kruskal Wallis).

Dado que el resultado no es significativo, se pueden admitir unos niveles de potasio en el pelo iguales en los tres grupos.

l) **Potasio en uña (transformada mediante logaritmo)**

($F_{exp} = 1,022$; gl = (2,44); P =0,368)

Dado que el resultado no es significativo, se pueden admitir unos niveles de potasio en la uña iguales en los tres grupos.

m) **Calcio en pelo** (Chi cuadrado = 0,312; gl = 2 ; P =0,856)

Para los niveles de calcio en el pelo, no se encontró transformación normalizadora, por lo que se aplicó el ANOVA no paramétrico (Test de Kruskal Wallis).

Dado que el resultado no es significativo, se pueden admitir unos niveles de calcio en el pelo iguales en los tres grupos.

n) **Calcio en uña** (Chi cuadrado= 2,423; gl= 2 ; P=0,298)

Para los niveles de calcio en la uña, no se encontró transformación normalizadora, por lo que se aplicó el ANOVA no paramétrico (Test de Kruskal Wallis).

Dado que el resultado no es significativo, se pueden admitir unos niveles de calcio en la uña iguales en los tres grupos.

5.3. Estudio de las correlaciones entre las variables de cada grupo

Las correlaciones se detallan entendiendo r como el coeficiente de correlación y P el nivel de significación.

5.3.1. Grupo de hemodiálisis

a) **El sodio en el pelo:** Correlaciona

- positivamente con el magnesio en el pelo ($r = 0,760$; $P = 0,001$)
- negativamente con el fósforo en la uña ($r = -0,570$; $P = 0,027$)
- negativamente con el calcio en el pelo ($r = -0,563$; $P = 0,023$)

b) **El sodio en la uña:** Correlaciona:

- positivamente con el cloro en el pelo ($r = 0,703$; $P = 0,003$)
- positivamente con el cloro en la uña ($r = 0,641$; $P = 0,010$)
- positivamente con el potasio en la uña ($r = 0,712$; $P = 0,003$)
- negativamente con el magnesio en la uña ($r = -0,665$; $P = 0,007$)
- negativamente con el fósforo en la uña ($r = -0,753$; $P = 0,001$)

c) El magnesio en el pelo: Correlaciona:

- Además de positivamente con el sodio en el pelo ($r = 0,760$; $P = 0,001$)
- negativamente con el fósforo en la uña ($r = -0,604$; $P = 0,017$)
- negativamente con el azufre en el pelo ($r = -0,572$; $P = 0,021$)
- negativamente con el azufre en la uña ($r = -0,576$; $P = 0,025$)

d) El magnesio en la uña: Correlaciona:

- Además de negativamente con el sodio en la uña ($r = -0,665$; $P = 0,007$)
- negativamente con el potasio en la uña ($r = -0,762$; $P = 0,001$)

e) El fósforo en el pelo: Correlaciona:

- positivamente con el azufre en el pelo ($r = 0,700$; $P = 0,003$)
- positivamente con el potasio en el pelo ($r = 0,827$; $P = 0,000$)
- positivamente con el calcio en el pelo ($r = 0,619$; $P = 0,011$)

f) El fósforo en la uña: Correlaciona:

- Además de negativamente con el sodio en la uña ($r = -0,753$; $P = 0,001$) y en el pelo ($r = -0,570$; $P = 0,027$) y con el magnesio en el pelo ($r = -0,604$; $P = 0,017$)
- positivamente con el azufre en la uña ($r = 0,626$; $P = 0,013$)
- negativamente con el cloro en el pelo ($r = -0,729$; $P = 0,002$)
- negativamente con el cloro en la uña ($r = -0,764$; $P = 0,001$)
- negativamente con el potasio en la uña ($r = -0,602$; $P = 0,017$)

g) El azufre en el pelo: Correlaciona:

- Además de negativamente con el magnesio en el pelo ($r = -0,572$; $P = 0,021$) y positivamente con el fósforo en el pelo ($r = 0,700$; $P = 0,003$)
- positivamente con el calcio en el pelo ($r = 0,635$; $P = 0,008$)

h) El azufre en la uña: Correlaciona, como ya se ha señalado:

- positivamente con el fósforo en la uña ($r = 0,626$; $P = 0,013$)
- negativamente con el magnesio en el pelo ($r = -0,576$; $P = 0,025$)

i) El cloro en el pelo: Correlaciona:

- Además de negativamente con el fósforo en la uña ($r = -0,729$; $P = 0,002$), positivamente con el sodio en la uña ($r = 0,703$; $P = 0,003$)
- positivamente con el cloro en la uña ($r = 0,766$; $P = 0,001$)
- positivamente con el potasio en la uña ($r = 0,691$; $P = 0,004$)

j) El cloro en la uña: Correlaciona:

- Además de positivamente con el sodio en la uña ($r = 0,641$; $P = 0,010$) y con el cloro en el pelo ($r = 0,766$; $P = 0,001$), y negativamente con el fósforo en la uña ($r = -0,764$; $P = 0,001$)
- positivamente con el potasio en la uña ($r = 0,600$; $P = 0,018$)

k) El potasio en el pelo: Correlaciona:

- Además de positivamente con el fósforo en el pelo ($r = 0,827$; $P = 0,000$)
- positivamente con el calcio en el pelo ($r = 0,510$; $P = 0,044$)

En la Tabla 23 se muestran las correlaciones en las que se ha obtenido mayor significación.

TABLA 23: Correlaciones (r) con mayor significación (P<0,01)

Grupo de hemodiálisis

	Mg pelo	Mg uña	P uña	Cl pelo	K uña	S pelo	K pelo
Na pelo	0,760						
Na uña		-0,665	-0,753	0,703	0,712		
K uña		-0,762		0,691			
P pelo						0,700	0,827
Cl pelo			-0,729		0,691		
Ca pelo						0,635	
Cl uña			-0,764	0,766			

5.3.2. Grupo de prediálisis

a) **El sodio en el pelo:** Correlaciona

- positivamente con el magnesio en el pelo (r = 0,582; P = 0,018)

b) **El sodio en la uña:** Correlaciona

- negativamente con el fósforo en la uña (r = -0,520; P = 0,039)
- negativamente con el azufre en la uña (r = -0,517; P = 0,040)

c) **El magnesio en el pelo:** Correlaciona

- positivamente con el sodio en el pelo ($r = 0,582$; $P = 0,018$)

d) **El magnesio en la uña:** Correlaciona

- negativamente con el sodio en la uña ($r = -0,362$; $P = 0,168$)

e) **El fósforo en el pelo:**

Correlaciona:

- positivamente con el calcio en la uña ($r = 0,585$; $P = 0,017$)

f) **El fósforo en la uña:** Correlaciona

- positivamente con el magnesio en la uña ($r = 0,514$; $P = 0,042$)
- negativamente con el sodio en la uña ($r = -0,520$; $P = 0,039$)

g) **El azufre en el pelo:** Correlaciona

- negativamente con el cloro en el pelo ($r = -0,670$; $P = 0,004$)

h) **El azufre en la uña:** Correlaciona

- positivamente con el fósforo en la uña ($r = 0,846$; $P = 0,000$)
- negativamente con el sodio en la uña ($r = -0,517$; $P = 0,040$)

i) **El cloro en el pelo:** Correlaciona

- negativamente con el azufre en el pelo ($r = -0,670$; $P = 0,004$)

j) **El calcio en la uña:** Correlaciona

- positivamente con el fósforo en el pelo ($r = 0,585$; $P = 0,017$)

En la tabla 24 se muestran las correlaciones en las que se ha obtenido mayor significación.

TABLA 24: Correlaciones (r) con mayor significación (P<0,01)

Grupo de Prediálisis

	S uña	Cl pelo
P uña	0,846	
S pelo		-0,670

5.3.3. Grupo de control

a) El sodio en el pelo: Correlaciona

- positivamente con el magnesio en el pelo (r= 0,851; P= 0,000)
- positivamente con el azufre en el pelo (r= 0,500; P= 0,048)
- positivamente con el azufre en la uña (r= 0,503; P= 0,047)

b) El sodio en la uña: Correlaciona

- positivamente con el fósforo en el pelo (r= 0,574; P= 0,020)
- positivamente con el cloro en la uña (r= 0,689; P= 0,003)
- positivamente con el potasio en la uña (r= 0,673; P= 0,004)

c) El magnesio en el pelo: Correlaciona

- positivamente con el sodio en el pelo (r= 0,851; P= 0,000)
- positivamente con el azufre en el pelo (r= 0,614; P= 0,011)

d) El magnesio en la uña: Correlaciona

- positivamente con el fósforo en la uña ($r= 0,670$; $P= 0,005$)

e) El fósforo en el pelo: Correlaciona

- positivamente con el sodio en la uña ($r= 0,574$; $P= 0,020$)
- positivamente con el potasio en la uña ($r= 0,554$; $P= 0,026$)

f) El fósforo en la uña: Correlaciona

- positivamente con el magnesio en la uña ($r= 0,670$; $P= 0,005$)
- positivamente con el azufre en la uña ($r= 0,552$; $P= 0,027$)

g) El azufre en el pelo: Correlaciona:

- positivamente con el sodio en el pelo ($r= 0,500$; $P= 0,048$)
- positivamente con el magnesio en el pelo ($r= 0,614$; $P= 0,011$)
- positivamente con el azufre en la uña ($r= 0,576$; $P= 0,020$)

h) El azufre en la uña: Correlaciona

- positivamente con el sodio en el pelo ($r= 0,503$; $P= 0,047$)
- positivamente con el azufre en el pelo ($r= 0,576$; $P= 0,020$)
- positivamente con el magnesio en la uña ($r= 0,575$; $P= 0,020$)
- positivamente con el fósforo en la uña ($r= 0,552$; $P= 0,027$)

i) El cloro en la uña: Correlaciona

- positivamente con el sodio en la uña ($r= 0,689$; $P= 0,003$)
- positivamente con el calcio en el pelo ($r= 0,640$; $P= 0,008$)

j) **El potasio en la uña:** Correlaciona

- positivamente con el sodio en la uña (r= 0,673; P= 0,004)
- positivamente con el fósforo en el pelo (r= 0,554; P= 0,026)

k) **El calcio en el pelo:** Correlaciona

- positivamente con el cloro en la uña (r= 0,640; P= 0,008)

En la tabla 25 se muestran las correlaciones en las que se ha obtenido mayor significación.

TABLA 25: Correlaciones (r) con mayor significación (P<0,01)

Grupo control

	Mg pelo	Cl uña	K uña	P uña
Na pelo	0,851			
Na uña		0,689	0,673	
Mg uña				0,670
Ca pelo		0,640		

5.4. Comparación dentro de cada grupo entre sexos

5.4.1. Grupo de hemodiálisis

En el grupo de hemodiálisis no se observan diferencias significativas entre sexos para ninguno de los parámetros estudiados

TABLA 26: Estadística descriptiva de cada parámetro por sexos
Grupo de Hemodiálisis

		Estadísticos de grupo				
		Sexo del paciente	N	Media	Desviación Típica	Error típico de la media
Na	Pelo	Hombre	10	,38170	,127698	,040382
		Mujer	6	,38433	,180849	,073831
	Uña	Hombre	9	,32356	,242004	,080668
		Mujer	6	,30167	,177013	,072265
Mg	Pelo	Hombre	10	,38620	,144314	,045636
		Mujer	6	,35133	,225593	,092098
	Uña	Hombre	9	,18533	,062081	,020694
		Mujer	6	,20167	,075190	,030696
P	Pelo	Hombre	10	,02720	,025196	,007968
		Mujer	6	,13033	,237828	,097093
	Uña	Hombre	9	,47011	,200274	,066758
		Mujer	6	,41000	,190490	,077767
S	Pelo	Hombre	10	10,95550	1,143491	,361604
		Mujer	6	11,46300	2,939364	1,199991
	Uña	Hombre	9	9,05489	2,460565	,820188
		Mujer	6	7,14850	2,524613	1,030669
Cl	Pelo	Hombre	10	,58540	,401913	,127096
		Mujer	6	,92800	,581847	,237538
	Uña	Hombre	9	1,27556	,712620	,237540
		Mujer	6	1,78367	1,366289	,557785
K	Pelo	Hombre	10	,012700	,0204833	,0064774
		Mujer	6	,047000	,0698541	,0285178
	Uña	Hombre	9	,399556	,2732120	,0910707
		Mujer	6	,455000	,2780698	,1135215
Ca	Pelo	Hombre	10	,027800	,0640864	,0202659
		Mujer	6	,051000	,0852080	,0347860
	Uña	Hombre	9	,611778	,4095857	,1365286
		Mujer	6	,830333	,5467174	,2231964

5.4.2. Grupo de prediálisis

TABLA 27: Estadística descriptiva de cada parámetro por sexos
Grupo de prediálisis

		Estadísticos de grupo				
		Sexo del paciente	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
Na	Pelo	Hombre	10	,53640	,160568	,050776
		Mujer	6	,47133	,127271	,051958
	Uña	Hombre	10	,37640	,175489	,055494
		Mujer	6	,34467	,060328	,024629
Mg	Pelo	Hombre	10	,43280	,124391	,039336
		Mujer	6	,42867	,117458	,047952
	Uña	Hombre	10	,10960	,054738	,017310
		Mujer	6	,23733	,065074	,026566
P	Pelo	Hombre	10	,02350	,017772	,005620
		Mujer	6	,03333	,026097	,010654
	Uña	Hombre	10	,42780	,234902	,074283
		Mujer	6	,54567	,242591	,099037
S	Pelo	Hombre	10	10,97200	,533402	,168676
		Mujer	6	11,67367	1,737415	,709297
	Uña	Hombre	10	9,82960	2,928732	,926146
		Mujer	6	10,95800	3,865067	1,577907
Cl	Pelo	Hombre	10	,69120	,370729	,117235
		Mujer	6	,67300	,593854	,242440
	Uña	Hombre	10	1,76420	,623154	,197059
		Mujer	6	1,60467	,402392	,164276
K	Pelo	Hombre	10	,042000	,0560635	,0177288
		Mujer	6	,028667	,0408052	,0166587
	Uña	Hombre	10	,484200	,2679079	,0847199
		Mujer	6	,644000	,6018385	,2456995
Ca	Pelo	Hombre	10	,040600	,1283885	,0406000
		Mujer	6	,012333	,0199366	,0081391
	Uña	Hombre	10	,510600	,3534139	,1117593
		Mujer	6	,677333	,2587251	,105624

En el grupo de prediálisis **existe diferencia significativa entre las medias de magnesio en uña**: T experimental = 4,218; gl = (14); P = 0,001

 Media de magnesio en hombres = 0,1096

 Media de magnesio en mujeres = 0,2373

⇒ Intervalo de Confianza (IC) - que muestra la diferencia de medias entre hombres y mujeres - , al 95% M-H (0,0628; 0,1927)

Por tanto se puede afirmar que en el grupo de pacientes en prediálisis existe mayor magnesio en la uña en las mujeres que en los hombres.

5.4.3. Grupo de control

En el grupo control se observan **diferencias significativas entre sexos en la media del calcio en la uña**:

 P= 0,029. Intervalo de Confianza al 95% H-M = (0,04182 – 0,64165)

Por tanto se puede afirmar que en el grupo control existe mayor calcio en la uña en los hombres que en las mujeres.

Por otra parte, quedan cercanos a la significación:

- El sodio en la uña
- El potasio en el pelo
- El potasio en la uña

encontrándose en los tres casos las medias mas altas en los hombres que en las mujeres.

TABLA 28: Estadística descriptiva de cada parámetro por sexos

Grupo de control

Estadísticos de grupo

		Sexo del paciente	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
Na	Pelo	Hombre	10	,46100	,133996	,042373
		Mujer	6	,39117	,064307	,026253
	Uña	Hombre	10	,46395	,195845	,061932
		Mujer	6	,32450	,127291	,051966
Mg	Pelo	Hombre	10	,42160	,215520	,068153
		Mujer	6	,30350	,139737	,057047
	Uña	Hombre	10	,17645	,042238	,013357
		Mujer	6	,14450	,057764	,023582
P	Pelo	Hombre	10	,03080	,035380	,011188
		Mujer	6	,02117	,011940	,004875
	Uña	Hombre	10	,36555	,188240	,059527
		Mujer	6	,37700	,186087	,075970
S	Pelo	Hombre	10	9,96320	1,593468	,503899
		Mujer	6	8,91367	1,556233	,635329
	Uña	Hombre	10	7,40380	2,294345	,725535
		Mujer	6	6,20967	2,826451	1,153894
Cl	Pelo	Hombre	10	,80110	,326453	,103234
		Mujer	6	,66883	,278089	,113530
	Uña	Hombre	10	2,04435	1,005711	,318034
		Mujer	6	1,69767	,444638	,181523
K	Pelo	Hombre	10	,048800	,0626894	,0198241
		Mujer	6	,013333	,0155263	,0063386
	Uña	Hombre	10	,708000	,4853462	,1534799
		Mujer	6	,394000	,1941216	,0792498
Ca	Pelo	Hombre	10	,006400	,0202386	,0064000
		Mujer	6	,000000	,0000000	,0000000
	Uña	Hombre	10	,651900	,3957632	,1251513
		Mujer	6	,310167	,1423832	,0581277

5.5. Análisis de la varianza invariante con los dos factores grupo y sexo

Considerando la posibilidad de que exista una influencia conjunta de los dos factores, el grupo y el sexo, sobre las variables estudiadas y, como resumen de todo lo analizado, se ha efectuado para las variables que alcanzaron la significación, ó quedaron cerca de la misma, un análisis de la varianza de dos factores intersujetos, uno el grupo y otro el sexo, ambos fijos.

Tabla 29: Factores inter-sujetos

		Etiqueta del valor	N
GRUPO	1	Hemodiálisis	15
	2	PreDiálisis	16
	3	Controles	16
Sexo del paciente	1	Hombre	29
	2	Mujer	18

a) Calcio en la uña

No existen diferencias entre grupos ($P=0,236$) ni entre sexos ($P=0,898$), pero es cercana a la significación la interacción grupo-sexo ($P= 0,093$).

En los grupos de las mujeres de prediálisis y de hemodiálisis son ligeramente mayores las medias del calcio en la uña que en los mismos dos grupos de los hombres, invirtiéndose dicha tendencia en el grupo control, aunque como ya se ha dicho no llega a dar significativo.

b) Magnesio en la uña

No existe diferencia entre grupos ($P=0,315$) pero sí entre sexos ($P= 0,039$), siendo muy significativa la interacción grupo-sexo ($P= 0,002$).

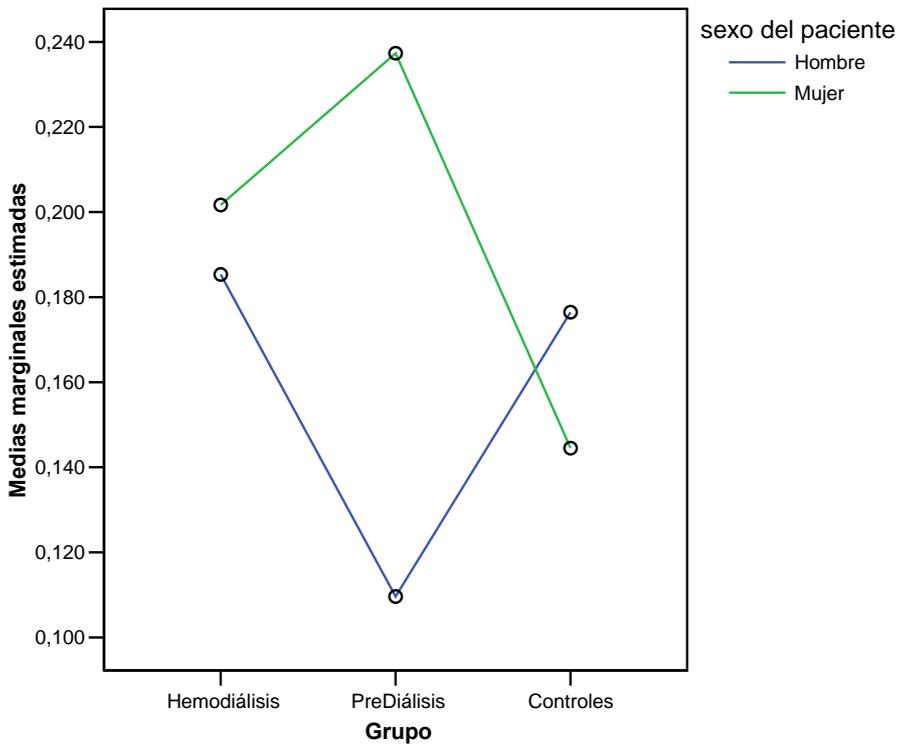
Tabla 30: Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Magnesio.Uña

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Grupo	,008	2	,004	1,188	,315
Sexo	,015	1	,015	4,539	,039
Grupo Sexo	,050	2	,025	7,357	,002
Error	,140	41	,003		
Total	1,588	47			
Total corregida	,216	46			
a R cuadrado = ,352 (R cuadrado corregida = ,273)					

La significación entre sexos sólo se da en prediálisis, como se muestra en el siguiente gráfico, donde se observa que la media de magnesio en uña en mujeres es mayor que la media en hombres. En los hombres, existen diferencias entre el grupo de hemodiálisis y el de prediálisis, mientras que en las mujeres, sólo existen diferencias significativas entre prediálisis y controles.

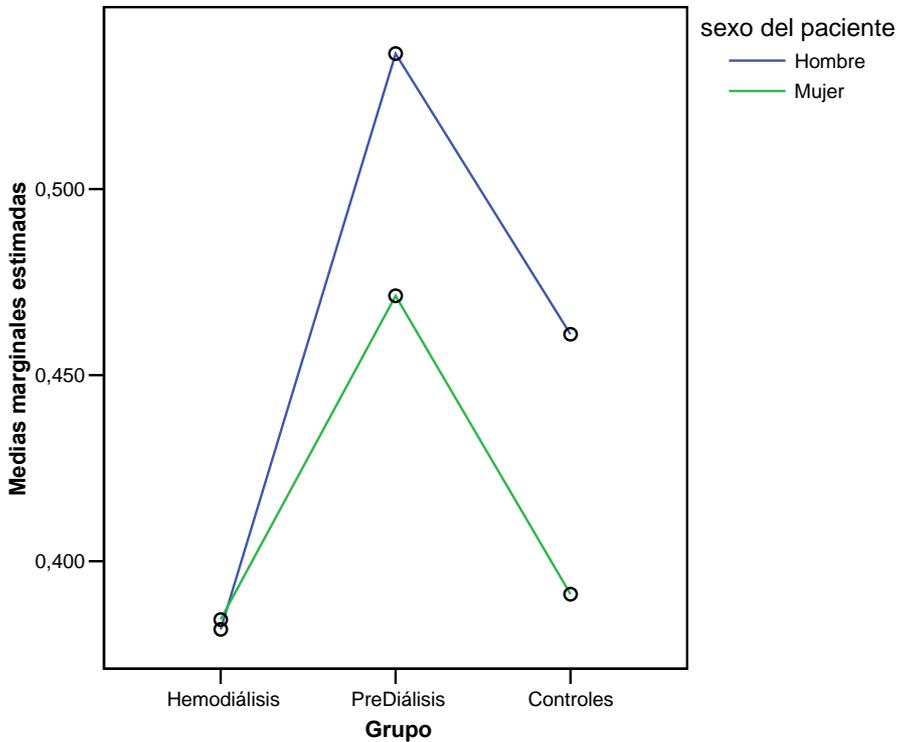
Medias estimadas de Magnesio en Uña



c) Sodio en el pelo

No hay diferencias significativas, pero está cercano a la significación el factor grupo ($P= 0,064$). Las diferencias existentes son de hemodiálisis con prediálisis.

Medias estimadas de Sodio en Pelo

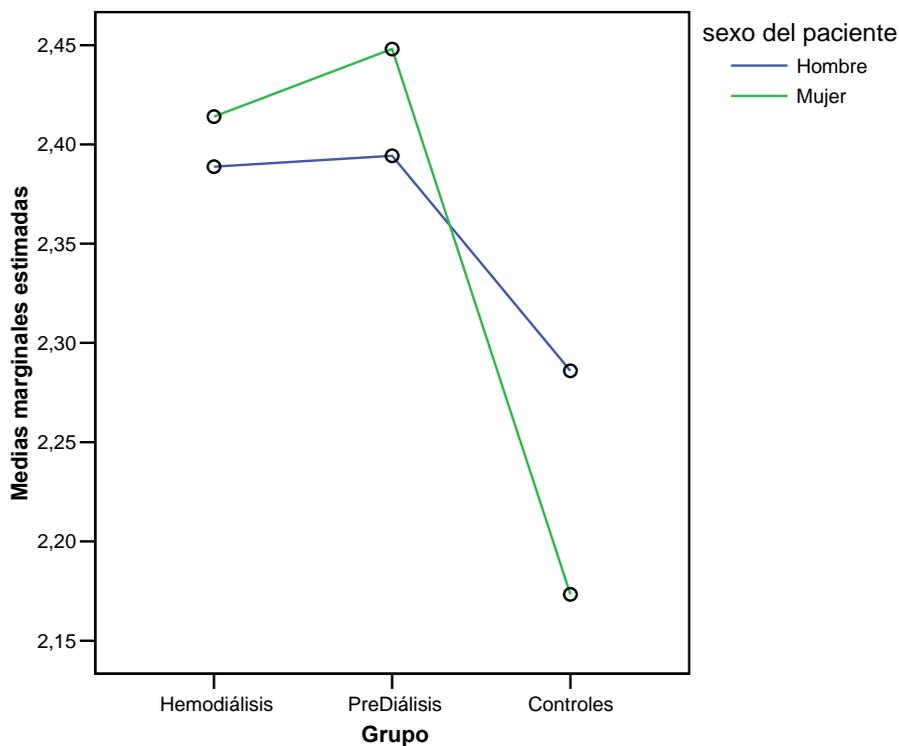


d) Azufre en el pelo

Existe diferencia entre grupos ($P= 0,002$) pero no entre sexos ($P= 0,807$) ni interacción grupo-sexo ($P= 0,291$).

En los hombres, no existen diferencias significativas en ninguno de los tres grupos y las diferencias en el azufre en el pelo son atribuibles al grupo de mujeres, una vez desglosado por sexos. Por tanto, las mujeres son las responsables de la significación.

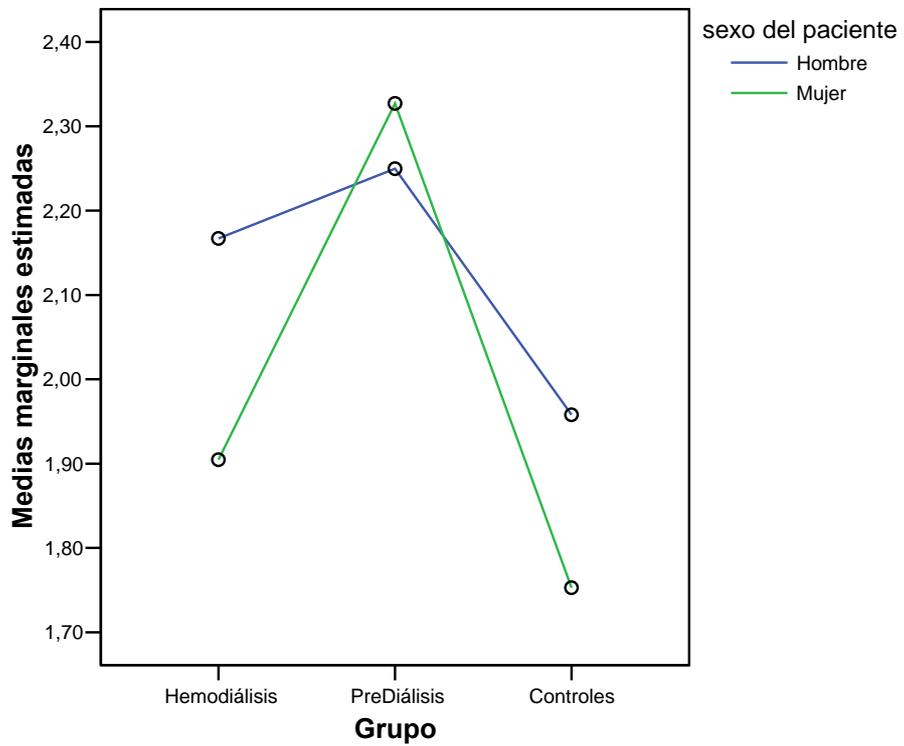
Medias estimadas de Azufre en Pelo (logaritmo)



e) Azufre en la uña

Las diferencias entre grupo son muy significativas a costa de las mujeres entre prediálisis y controles ($P=0,018$) y cercanas a la significación entre hemodiálisis y prediálisis ($P= 0,117$). No hay significaciones entre sexo ni interacción grupo-sexo.

Medias estimadas de Azufre en Uña (logaritmo)



6. D I S C U S I Ó N

6. DISCUSIÓN

La ausencia de ciertos oligoelementos en la dieta, es un signo específico de malnutrición. Por el contrario la ingesta en exceso, o el ingreso al organismo de algunos elementos tóxicos pueden provocar síntomas semejantes al envenenamiento. El papel exacto de los oligoelementos en la salud y la enfermedad del cuerpo humano es mucho más complejo que hablar de cifras normales o cercanas a la toxicidad. Los oligoelementos están involucrados en la actividad del sistema enzimático, por lo que el déficit de alguno de estos, puede provocar una alteración en el metabolismo y por tanto causar enfermedad en algún órgano, o también puede alterarse la composición de algunas estructuras en continuo crecimiento como pueden ser el pelo y las uñas.

Con frecuencia se especula si los oligoelementos son la causa o el resultado de la enfermedad. El papel de estos en los pacientes en hemodiálisis no está totalmente aclarado. Así por ejemplo algunos autores como Zima et al (1999), recomiendan un suplemento de selenio en los pacientes en hemodiálisis, ya que en estos se sospecha que hay un déficit, para aumentar la actividad de la glutatión-peroxidasa y de esta forma favorecer la cardioprotección.

Se han establecido correlaciones entre las concentraciones de oligoelementos en el pelo en estadios específicos de algunas enfermedades, así como otras que relacionan deficiencias nutricionales o del metabolismo de los elementos e intoxicaciones sistémicas (Passwater, 1983; Wada, 1996). En esta línea, se publicaron hace años los primeros trabajos que relacionan la fibrosis quística con el aumento

de la concentración de sodio y la disminución del calcio en el pelo de los pacientes afectados de esta enfermedad (Mastella, 1970; Kopito, 1972), o la correlación ente la hipoglucemia y el aumento de la concentración del calcio y la disminución del potasio en el pelo.

La enfermedad renal crónica terminal provoca alteraciones bioquímicas y estructurales importantes. Los pacientes en programa de hemodiálisis periódica están sometidos a numerosas variaciones de la concentración de electrolitos y otras sustancias, entre otros motivos por estar sujetos a limitaciones en la ingesta de agua, sodio y potasio. Estas limitaciones, así como las alteraciones en la absorción digestiva, pueden contribuir a los desarreglos metabólicos asociados con los bioelementos motivo de este estudio. Las alteraciones de los niveles de elementos traza en sangre y en otros tejidos de pacientes con ERC ha sido objeto de numerosos estudios (Hosokawa, 1990; Gault, 1991; Zima, 1998, 1999a y 1999b; Momose, 2004; Fellah, 2006).

Se han estudiado los niveles en sangre de selenio, zinc y cobre (Zima, 1998) por ser elementos con importantes papeles biológicos, pues son componentes de proteínas, enzimas y antioxidantes, que tienen concentraciones anormales en este grupo de pacientes. Zima et al, estudiaron estos niveles en sangre, plasma y eritrocitos de pacientes en diálisis peritoneal y en pacientes con hemodiálisis, observando importantes diferencias entre las distintas muestras y en las diferentes modalidades dialíticas. Destaca que no encontraron un aumento significativo de los elementos citados después de la hemodiálisis.

Momose et al (2004), compararon la distribución de los iones de calcio en la epidermis de los pacientes en programa de hemodiálisis con

prurito con el grupo de otros pacientes con dicho tratamiento sin prurito. Observaron que en el grupo de pacientes con prurito existía más cantidad de calcio en el fluido extracelular y en el intracelular, así como en el citoplasma y el núcleo de las células basales y espinosas de la epidermis. Numerosos estudios hablan de la relación entre el calcio y el prurito urémico (Kyriazis, 2000; Duque, 2006; Narita, 2006; Nordal, 2007).

El estrés oxidativo en los pacientes con ERCA es un tema muy estudiado en los últimos años (Favier, 2006; Hamlett, 2007; Csiszar, 2007; Baber, 2007; Coughlan, 2008).

Fellah et al (2006) observaron en su estudio unos niveles de zinc significativamente descendidos en los grupos con ERCA en prediálisis y en hemodiálisis así como niveles de cobre elevados en los pacientes transplantados y en los pacientes con enfermedad cardiovascular, estando en estos últimos disminuida la actividad de la glutatión peroxidasa. Estos datos revelaron un considerable estrés oxidativo en los pacientes con ERCA bajo tratamiento conservador así como en los pacientes en hemodiálisis, que les predispone al desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Llama la atención que en este estudio, los niveles de selenio sérico eran normales en los tres grupos (pacientes con ERCA con tratamiento conservador, pacientes en tratamiento dialítico y pacientes transplantados), así como los niveles de vitamina E, aunque la vitamina A estaba elevada en los tres grupos.

Estudios recientes (Bober, 2007) demuestran niveles mas altos de selenio en pacientes con ERCA en prediálisis frente a los niveles encontrados en los pacientes en hemodiálisis y, entre estos, el grupo

tratado con un líquido de diálisis con glucosa, presentó mayores niveles de selenio que el que no contenía glucosa.

La gran mayoría de los autores coinciden en la gran dificultad que conlleva realizar este tipo de estudios basándose en varias circunstancias. Así podemos ver como Gault et al (1991) hacen unas observaciones importantes sobre el trabajo de Hosokawa et al (1990) con respecto a los valores incrementados en suero de aluminio y silicio y disminuidos de zinc, manganeso y níquel en pacientes en hemodiálisis. Gault et al indican que las diferencias en el contenido de elementos traza en pacientes en diálisis dependen de la muestra analizada. Este hecho ya lo demostraron Wallaeyts et al (1986) al encontrar diferencias en el contenido de cobalto, rubidio, selenio y zinc en el suero frente al de los hematíes, siendo el nivel de este último alto en los glóbulos rojos y bajo en suero.

Está recogido en la literatura reiteradamente cómo las alteraciones de los electrolitos y de los elementos traza se reflejan en el suero y en los tejidos de los pacientes con ERCA en hemodiálisis (Rudolph, 1973; Nunnelley, 1978; Stein, 1979; Tsukamoto, 1979; Marumo 1979 y 1984; Smythe, 1982; Thomson, 1983).

Por otra parte se apunta que los resultados de este tipo de estudios se pueden ver influenciados por la función renal residual, el tamaño y tipo de membrana del dializador, el tipo de agua y el método de purificación utilizados para la preparación del líquido de diálisis así como la composición del concentrado para el mismo. Sabbioni et al (1989) observaron que las sales utilizadas en la preparación del líquido de diálisis eran la principal fuente de contaminación por metales.

Friel et al (1990) estudiaron el agua tras purificación por desionización y ósmosis inversa, y tras la adición de concentrados, determinando en cada caso los elementos traza utilizando el método de espectrometría de masas. El agua, tratada con desionización ó con ósmosis inversa, estaba prácticamente libre de la mayoría de los elementos traza y alcanzaba los estándares recomendados por la AAMI (“Association for Advancement of Medical Instrumentation”), que basan en parte sus recomendaciones en la “US Environmental Protection Agency (EPA) Drinking water Standards” (Arduino, 1989). Zima et al (1999b), también consideran que la ósmosis inversa es capaz de prevenir el acumulo de la mayoría de los oligoelementos en el líquido de diálisis.

Por otro lado se ha observado que el líquido de diálisis, tras la adición de los concentrados para hemodiálisis puede tener apreciables concentraciones, por encima de las recomendadas por la AAMI, de niobio, plomo, cobre, rubidio, vanadio, estroncio, germanio y tungsteno. Por tanto, el análisis debe hacerse no sólo del agua tratada, sino también del fluido que entra al dializador (Abero, 1989), pues éste último puede ser un factor crítico en la determinación de concentraciones de elementos traza en fluidos corporales.

Para Vanholder et al (2002) aunque la mayoría de los estudios acerca de la toxicidad urémica se centran en la retención (por la enfermedad renal) ó eliminación (mediante técnicas dialíticas) de solutos orgánicos, los sutiles cambios en los componentes inorgánicos, tienen también gran importancia, por sus significativas consecuencias clínicas. Las implicaciones clínicas potenciales incluyen desde aumento de riesgo

para desarrollar determinados cánceres, enfermedades cardiovasculares, anemia, inmunodeficiencia, y enfermedad ósea. Afirman que se ha visto que en el hueso de los pacientes con ERCA se acumula aluminio, cadmio, cromo, germanio, plomo y mercurio. Se implica, además de al aluminio, al cadmio, al hierro y al estroncio en la patogenia de la osteodistrofia renal. Para estos autores, el factor más importante que afecta a la concentración de elementos traza en los pacientes con ERC es el grado de la misma, seguido por la modalidad de técnica dialítica empleada.

Zima et al (1999a) abundan en la peculiaridad de los enfermos renales, especialmente en los incluidos en las diferentes técnicas dialíticas, dado que presentan importantes alteraciones en los niveles sanguíneos de elementos traza. La función renal alterada modifica la excrección de los oligoelementos dando lugar a depleción de unos y acumulación de otros en los diferentes tejidos corporales. El agua y el concentrado utilizados para preparar el líquido de diálisis, como ya se ha dicho, también son un factor determinante en el acumulo o déficit de los bioelementos en los pacientes en hemodiálisis. La ganancia ó pérdida de dichos bioelementos durante la diálisis depende del gradiente entre la fracción ultrafiltrable de cada elemento en el suero así como de su concentración en el líquido de diálisis y también del tipo y de la permeabilidad de la membrana de diálisis.

No sólo es importante conocer los niveles de los bioelementos sino que debe tenerse en cuenta la relación entre distintos elementos. Esto es debido a que las fluctuaciones en los tejidos y en los niveles de los fluidos corporales de un determinado elemento causan cambios en

otros elementos (Wada, 1986). De acuerdo con esto, las determinaciones convencionales en las que se miden dos ó tres elementos no sirven para el examen exhaustivo de alteraciones metabólicas de estos elementos. Hayashi, (1990) insiste en que en una sola muestra deberían medirse un número mayor de elementos de una sola vez, hecho que es factible mediante el microanálisis de rayos X del pelo, como ha sido realizado en el presente trabajo.

Hay importantes problemas metodológicos en la toma de muestras de suero y almacenamiento de las mismas, así como en las técnicas empleadas en la cuantificación de los oligoelementos que han condicionado los resultados de numerosos estudios que han tratado de cuantificar los elementos traza en los pacientes con enfermedad renal, dando lugar a conclusiones poco consistentes. Además, las variaciones geográficas y la contaminación ambiental del suelo y del agua así como los distintos hábitos dietéticos pueden influir de forma significativa en la concentración de elementos traza de este particular grupo de pacientes cuyas alteraciones que inicialmente pueden ser atribuidas a la uremia, se ven exacerbadas mas tarde por el procedimiento dialítico, así como por el tiempo que dura cada sesión. (Hasteld, 1970; Mansoury, 1970; Mahler, 1971; Zumkly, 1979; Willis, 1985; Berlyne, 1995; Lee 2000).

Otra dificultad a la hora de valorar todos estos trabajos y poderlos comparar, es la gran discrepancia entre los valores normales medidos con diferentes métodos y expresados en distintas unidades de medida.

Dada la dificultad para demostrar la veracidad de los resultados obtenidos al analizar muestras séricas, así como la variabilidad diaria de la concentración de bioelementos como los electrolitos en los pacientes

con ERCA, apostamos por la medición de dichos elementos en otro tipo de muestras, como el pelo y las uñas, que pueden ser el reflejo del comportamiento de los bioelementos a mas largo plazo, que no se ven afectadas tan directamente por las variaciones diarias de determinados elementos y que son muy accesibles (y fácilmente almacenables), siendo la toma de muestra poco traumática para el paciente.

En base a lo comentado hasta ahora, en el diseño de nuestro estudio tuvimos en cuenta distintos criterios unificadores: que los pacientes del grupo de diálisis tuviesen una función residual similar; que llevaran dos o mas años en hemodiálisis, de acuerdo con lo publicado por Hayashi (1990), que no encontró correlación del nivel de ningún elemento medido en el pelo con el tiempo en programa de hemodiálisis; la misma duración de cada sesión (4 horas) y la misma periodicidad (3 días a la semana); el uso del mismo líquido de diálisis, tratado siempre mediante ósmosis inversa, y membranas de tipo polisulfona, aunque el tamaño de las mismas varíe entre cada paciente.

El grado de ERC es un factor importante que afecta a la concentración de bioelementos de los pacientes, por esto en nuestro estudio incluimos tanto pacientes en prediálisis con aclaramiento de creatinina igual ó menor de 20 ml/min, como en hemodiálisis.

Con respecto al material utilizado, se trata de pelos y uñas de pacientes con ERCA, en estadio 4 de la clasificación de las guías K/DOQI 2002 de la “Nacional Kidney Foundation” (K/DOQI, 2003) y, por tanto en situación de prediálisis, así como pelos y uñas de pacientes en estadio 5, en programa de hemodiálisis, que fueron contrastados con muestras de personas en estado de salud, en mismo número, y con

edades similares (entre 30 y 80 años) a las que presentaban los pacientes objeto de estudio.

La selección de pacientes en situación de prediálisis se basó en el criterio de inclusión de pacientes en dicho programa del Servicio de Nefrología del Hospital Universitario S. Cecilio, de manera que fueron seleccionados individuos con ERCA de cualquier etiología con aclaramiento de creatinina igual ó inferior a 20 ml/min (estadios 4 y 5 de la clasificación de la SEN).

Por otra parte, los pacientes del grupo de hemodiálisis pertenecían en su totalidad al grupo 5 de la clasificación de la SEN. Además se requirió que tuviesen una diuresis residual menor de 500 cc/día, que llevasen en programa de hemodiálisis más de dos años y que no hubiesen recibido un transplante renal previo, dado que este hecho, pudiera aproximar los resultados del análisis a los obtenidos en la situación de las personas en estado de salud. Además, en ningún caso los pacientes presentaban enfermedad dermatológica generalizada alguna. Los requerimientos descritos para este grupo, pretendían homogeneizar la muestra así como separar, en lo posible el grupo de hemodiálisis del de prediálisis que a priori, nos parecía el grupo susceptible de mostrar mayores alteraciones, dado que los pacientes con ERCA que no reciben tratamiento dialítico presentan numerosas alteraciones metabólicas, electrolíticas, etc; alteraciones que son parcialmente corregidas mediante la hemodiálisis.

En nuestro estudio no hemos incluido pacientes en programa de diálisis peritoneal, aunque puede ser una interesante vía de investigación abierta para el futuro, dadas las especiales características de los

pacientes que reciben dicho tratamiento, por su contacto diario durante un gran número de horas (en ocasiones 24 al día) con los líquidos de diálisis, lo cual puede que condicione cambios en las concentraciones de bioelementos que componen sus faneras.

Por otra parte, los tres grupos estudiados incluyeron, en igual número en cada grupo, tanto hombres como mujeres, con el objeto de poder extraer conclusiones sexo-dependientes, en el caso de que las hubiera, hecho este que comentaremos mas adelante cuando analicemos nuestros resultados.

Sin embargo, hemos de señalar que en el presente estudio no hemos tenido en cuenta los fenómenos retroplásticos referentes al envejecimiento de los pacientes y controles.

La utilización de un número determinado de pacientes (en nuestro caso 16 en cada uno de los tres grupos, 48 en total; 24 hombres y 24 mujeres) se hizo en función del siguiente criterio estadístico: el tamaño de la muestra se calculó para poder detectar diferencias de 1.3 desviaciones típicas entre las medias de los grupos, con un error alfa el 5% y una potencia del 80%.

La literatura contiene múltiples opiniones divergentes con respecto a la importancia del estudio de los oligoelementos en el pelo. Hay publicaciones de tablas de resultados de varias poblaciones sin mayores análisis causales ó de otro tipo (Seta, 1982; Nowak, 1996; Vance, 1998; Benes, 2003).

Otros autores, correlacionan ciertas enfermedades con los niveles de algunos oligoelementos en el pelo como la “Enfermedad de

Keshan” versus los niveles de selenio en el pelo (Keshan Group, 1979), el déficit de zinc versus los niveles en pelo de este elemento (Hambidge, 1972) y la exposición al mercurio versus sus niveles en pelo (Passwater, 1983).

Se han realizado estudios para medir oligoelementos utilizando diversos tipos de muestra como el plasma, la sangre, la orina, la uña ó el pelo. De todas estas muestras, el pelo, requiere una atención especial en cuanto al manejo e interpretación de las mediciones que se hacen a partir de dicho tipo de muestra biológica, pues hay que considerar que algunos oligoelementos se ven afectados por contaminantes derivados del sudor y de los agentes químicos que se usan en el lavado ó cuidado del pelo, ó bien de condicionantes como las diferencias sexuales, la edad y otros factores. Pero a pesar de esto, muchos autores opinan como nosotros, que el pelo tiene grandes ventajas como muestra biológica por su fácil accesibilidad y almacenaje y porque, en comparación con la sangre y la orina, existen mas elementos en cantidades mensurables y, lo que es tanto ó mas importante, los niveles de determinados elementos, reflejan de una manera mas constante los cambios, el acúmulo y la exposición a largo plazo (Passwater, 1983; Wada, 1986; Mikasa, 1988).

Publicaciones antiguas encontraron alteraciones en algunos elementos que han sido rebatidas por estudios mas recientes, como es el caso de el aumento de aluminio en el pelo de pacientes en hemodiálisis que publicaron estudios como el de Marumo et al (1979), que discrepan con las conclusiones de Tsukamoto et al (1979) ó los bajos niveles de Mn en pelo que defendían Stein et al (1979) que no

reconocen Marumo et al (1984). Dichas discrepancias históricas son atribuibles a cambios en las técnicas dialíticas que han mejorado considerablemente este tratamiento. Por tanto, para Hayashi la medición de oligoelementos en el pelo puede considerarse útil como índice de apropiada técnica dialítica (Hayashi, 1990).

Otra dificultad que entraña este tipo de estudios a la hora de unificar los resultados y poder compararlos con la normalidad, es el método utilizado para el análisis de la muestra. Existe un amplio número de técnicas analíticas para estimar el contenido de elementos inorgánicos en los especímenes biológicos, como ya hemos comentado al hablar de los oligoelementos en el pelo y la uña (tablas nº 15 y 17), SEM/EDX: (energía dispersa de rayos X), microanálisis protónico, análisis por activación de neutrones, análisis de fluorescencia de rayos X, espectrometría de absorción atómica y microanálisis de rayos X , entre otras, lo que además provoca una gran dispersión de unidades de medida que va desde media de cuentas por segundo, partes por millón (ppm), microgramos por gramo, % del total del peso atómico de los elementos, % de cada elemento en comparación con el % del peso de los elementos, o solo % de peso.

Nosotros hemos utilizado el microanálisis de rayos X, técnica que se utiliza para investigar los efectos de alteraciones metabólicas y electrolíticas, fármacos, etc en la composición elemental de la muestra. Es además una técnica que combina la posibilidad de análisis químico con el poder de resolución del microscopio electrónico, y por tanto posibilita correlacionar la información estructural con el contenido elemental. Otra de sus ventajas es que no es una técnica destructiva

cuando se utilizan tiempos de exposición normales, lo que significa que las muestras pueden ser expuestas al análisis elemental. Esta propiedad no destructiva también significa que su reproducibilidad es elevada como se ha demostrado por análisis repetidos de pelos (Stocklassa, 1994).

Nuestro análisis se ha hecho de la zona superficial de la corteza de la zona más proximal del tallo piloso, con un tamaño del haz (spot size) de 5 nm y el área del análisis es puntiforme y estática.

Además, al contrario de otros métodos analíticos que necesitan gran cantidad de muestras, con este método sólo se necesita un pelo de cada persona motivo de estudio y un pequeño trozo de uña.

Creemos junto con Zevin D et al (1991) que el microanálisis de rayos X es una herramienta útil para el análisis de los oligoelementos contenidos en las uñas, pues tiene diversas ventajas como son: la relativa simplicidad de la técnica, la escasa preparación que requieren las muestras y el hecho de que permita la detección concomitante de un gran número de oligoelementos de la uña. El análisis debe hacerse del lado convexo de la uña para evitar la “auto-absorción” de los rayos X por el lado áspero de la superficie de la lámina ungueal. Así lo hemos hecho en nuestras uñas. Zevin et al recomiendan el lavado de las uñas para evitar la contaminación, aunque este aspecto es controvertido. Nosotros pensamos que los detergentes ó las impurezas del agua también pueden falsear los resultados del microanálisis, motivo por el cual, en nuestro estudio, preferimos no indicar a los pacientes que se lavaran las manos justo antes de la toma de las muestras.

En este trabajo por otra parte, los autores no encontraron bibliografía que indicase que existan diferencias en el ritmo de crecimiento de las uñas de los pacientes urémicos frente a los individuos sanos.

Nosotros, al igual que otros autores (Camacho, 1996) consideramos al pelo y la uña como auténticos órganos excretores en los que podrían detectarse las variaciones que ocurren en el organismo a lo largo del tiempo, por lo que estudiamos los posibles cambios de concentración de alguno de estos oligoelementos en los enfermos renales.

Para la selección de dichos pacientes y controles sanos, utilizamos tanto criterios de exclusión como de inclusión, como se expone previamente en el capítulo de material y métodos. De ellos, para nosotros fue absolutamente esencial la abstención de contacto con productos químicos en el pelo en los tres días previos a la toma de las muestras, incluyendo jabones, champús, lacas, tintes, permanentes, gominas etc., con objeto de impedir la movilización y dispersión de los elementos iónicos existentes en las muestras. Así pues, fueron excluidos del presente estudio aquellos pacientes ó controles que hubiesen tenido contacto con tintes, lacas, pinturas ó sustancias similares (tanto en pelo como en uña) que pudieran interferir en el estudio histológico microanalítico.

Para la toma de la muestra hemos seguido las recomendaciones mas recientes de la IAEA (Internacional Atomic Energy Agency). El protocolo para la toma de muestras de pelo para su posterior análisis

mediante técnicas de microanálisis de rayos X consiste en la toma de pelos de la región occipital mediante un corte con unas tijeras protegidas con plástico, para evitar una eventual contaminación por óxido si se utilizan herramientas metálicas.

Estas recomendaciones simplifican las sugeridas por la misma fuente años atrás, en las que se instaba a recoger muestras de al menos 100 pelos tomados en mechones de entre 5 y 10 pelos cada uno, de longitudes de entre 5 y 10 cm. Se recomendaba tomar mechones de cada una de las siguientes cinco regiones: frontal, temporal, vertex anterior y posterior y occipital. Cada toma debía incluir pelo cercano al cuero cabelludo, así como pelo distal, analizándose ambas partes de forma separada (Chatt, 1988).

Aunque hemos seguido las recomendaciones que a este respecto establece de manera simplificada la IAEA, en lugar de corte, se realizó la toma mediante tracción (de igual forma que la toma de muestra que se hace para realizar un tricograma), para minimizar aún más la posible contaminación derivada del contacto de las tijeras con el pelo y para poder realizar el estudio de la zona más proximal del tallo.

Desde hace tiempo se ha indicado que la contaminación es uno de los problemas más serios encontrados en el análisis elemental de los pelos. Los pelos que han sido lavados con los detergentes de los champús, pueden perder algunos de los componentes lipídicos y proteicos, pero también se les pueden añadir elementos extraños que llevan los champús como azufre, cloro, potasio, calcio, hierro, cinc, etc. Los del tipo de antigrasa pueden contener hasta un 15 % de azufre. Por eso es conveniente usar como muestra la parte del tallo piloso que aun no ha emergido a la superficie.

La parte virgen del tallo piloso, es decir, la parte próxima al infundíbulo del folículo es sin duda la menos contaminada por lo que se ha escogido para estudios recientes de la distribución de elementos en los pelos (Stocklassa, 1993). Sin embargo, la longitud de la porción del tallo que puede ser utilizada como “parte virgen” no ha sido establecida para el análisis elemental hasta muy recientemente (Stocklassa, 1994).

Desde el punto de vista tricológico, la toma de muestra para cualquier tipo de estudio del pelo debe hacerse en la región parietal u occipital baja, zonas que se ven menos afectadas por la alopecia androgenética, tipo de alopecia mas frecuente en los varones y cada vez con mayor incidencia en las mujeres. Las zonas con alopecia androgenética, aunque sea incipiente, tienen unos cabellos de menor grosor que el resto del cuero cabelludo, por lo que aunque no hay referencias al respecto en la bibliografía y sería otro interesante estudio, estos pelos podrían tener una concentración de elementos diferente a la de los pelos normales. En el caso de la uña, y dado que no hemos encontrado en la bibliografía recomendaciones generales al respecto, las muestras se extrajeron mediante cortes en la uña utilizando la pauta establecida por Mahler y cols. en su estudio de acumulación de elementos traza en las uñas (Mahler, 1970). Sin embargo, a diferencia de dichos autores, nosotros no hemos utilizado agua desmineralizada ni jabones, como en algunos otros trabajos (Djaldetti, 1987; Zevin, 1991), con el fin de homogeneizar nuestros resultados siguiendo las pautas propuestas por la IAEA para el estudio de los elementos químicos en muestras biológicas.

En los tres grupos hemos encontrado la presencia de todos los elementos objeto de estudio de nuestra Tesis Doctoral: Sodio, Magnesio, Fósforo, Azufre, Cloro, Potasio y Calcio. Estos son los bioelementos secundarios que forman parte de todos los seres vivos y lógicamente de nuestro material de estudio: el pelo y la uña. De todos ellos es muy significativa la presencia de azufre y con nuestro trabajo hemos querido conocer la existencia de posibles correlaciones con el resto de los bioelementos secundarios. Por otra parte, la microscopía electrónica analítica que hemos utilizado a través de nuestro selector de Si/Li, detecta específicamente dichos bioelementos secundarios en las condiciones que hemos establecido en el presente estudio. En las Figuras 10 y 11, que fueron descritas en el capítulo de introducción, se refleja dicha presencia.

Pasamos a comentar los resultados de cada elemento en el pelo y la uña en cada grupo estudiado, una vez aplicado el tratamiento estadístico pertinente, comparándolos con la bibliografía existente en cada caso.

Con respecto al **SODIO**, en nuestro estudio resultó mas elevado en el **pelo** del grupo de prediálisis que en el de hemodiálisis (IC al 95% para la diferencia de medias (0,0445; 0,6026) y no existieron diferencias respecto a los controles en ninguno de los grupos mencionados.

El sodio del baño de diálisis de los pacientes incluidos en la muestra del grupo de hemodiálisis en nuestro trabajo, se encontraba en una concentración de 140 mmol/l en estado iónico. Podemos considerar

este baño como un elemento homogeneizador en dicho grupo, que, a la luz de nuestros resultados, justifica el hecho de que los pacientes en programa de hemodiálisis presenten menos sodio en el pelo que los pacientes del grupo de prediálisis.

Existen pocas publicaciones sobre la cantidad de Na en el pelo. Mahler et al (1977), mediante análisis por activación de neutrones, analizaron el Na entre otros elementos, del pelo y las uñas de personas sanas (Tablas 15 y 17), y compararon su cantidad en diferentes localizaciones del cuero cabelludo. Un trabajo mas amplio (Vance, 1988) estudió la cantidad de varios oligoelementos, también el Na, en 117 sujetos sanos de una zona no industrializada de EEUU. Estos estudios se hicieron en personas sanas y sólo aportan cantidades de Na, reflejadas en diferentes unidades de medida (microgramos/gramo, media de cuentas por segundo, y nanogramos/gramo) y están hechos por diferentes métodos analíticos.

Hayashi et al (1990) analizaron mediante espectrometría de fuerza atómica el Na (expresado en ppm) y otros elementos traza en pacientes en hemodiálisis. En sus resultados, no encontraron diferencias significativas en los niveles de sodio y los demás elementos estudiados en el pelo de los pacientes en hemodiálisis en relación con el grupo control. Estos autores explican los resultados atribuyendo al tratamiento dialítico la eficacia suficiente para que, respecto a los elementos que analizan, los pacientes hemodializados no se diferencien de los controles sanos. Estos resultados son coincidentes con los obtenidos en nuestro estudio al comparar los niveles de sodio en el pelo en pacientes hemodializados y en el grupo control.

El **sodio** en la **uña**, sin embargo no presentó diferencias entre los tres grupos, pudiendo afirmarse que se encontraba en similares proporciones en los pacientes en prediálisis, en los pacientes del grupo de hemodiálisis y en el grupo control.

Podía pensarse que el baño de diálisis no es un elemento homogeneizador en el grupo de hemodiálisis a nivel de la uña, podría ser quizás debido a que se necesite un período de tiempo de exposición algo mayor o que las queratinas de la uña retengan o fijen menos el sodio. Estos datos los comprobaremos en futuros estudios.

De nuevo debemos comentar la escasez de publicaciones en las que se reflejen estudios del contenido de Na en la uña. Los trabajos de Mahler, (1970) y Vance (1988) ya referidos, analizaron el Na entre otros elementos, del pelo y las uñas de personas sanas. Se valieron respectivamente, del análisis por activación de los neutrones en el primer trabajo, expresando el contenido de los elementos analizados en $\mu\text{g/g}$ y en el segundo, de INNA expresando los resultados en $\mu\text{g/g}$ y ng/g .

En la misma línea, Nowak (1996), utiliza la espectrometría de absorción de masas para determinar el contenido de Na y algunos metales en el pelo, los dientes y las uñas de un amplio grupo, también de personas sanas.

Djaldetti et al (1987) estudiaron con microanálisis de rayos X el contenido de Na, Mg y P en la uña de pacientes cirróticos. Utilizaron

como unidad de medida el % de cada elemento en comparación con el % del peso de los elementos y observaron un incremento estadísticamente significativo de estos elementos respecto al grupo control. En nuestros pacientes, este hecho no se evidenció.

En el trabajo de Zevin et al (1991) se hizo microanálisis de rayos X en uñas de 16 pacientes urémicos tratados con hemodiálisis. Estudiaron entre otros elementos el Na y expresaron la medida en % del total del peso atómico de los elementos. Estos autores, al igual que nosotros, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en el contenido de Na en uña entre pacientes y grupo control. Sin embargo, se observó que había menos cantidad de Na en la uña de pacientes en hemodiálisis, tendencia que coincide con nuestro trabajo, que estudia el mismo número de pacientes. Probablemente si se hubiera aumentado la N en ambos casos se alcanzaría la significación estadística. Otro dato a destacar de este estudio es que no encontraron explicación a la falta de correlación entre el contenido de alguno de los elementos estudiados, como por ejemplo el Fe, en sangre y el contenido en uña. Por otra parte, especularon con la posibilidad de que algunos elementos como el Zn, tiendan a depositarse en algunos tejidos.

Se trata, como en la mayoría de las publicaciones, de trabajos descriptivos, en los que no se extraen conclusiones que expliquen causalidad.

Cuando hicimos el estudio de las **correlaciones entre las variables para cada grupo**, (entendiendo por r el coeficiente

de correlación y P el nivel de significación), en el **grupo de prediálisis** se observó que el **sodio en el pelo** correlacionó positivamente con el magnesio en el pelo ($r = 0,582$, $P = 0,018$). Podemos sugerir la posibilidad de que ambos elementos correlacionen, dado que tienen un radio iónico similar (Na: 102 pm y Mg: 72 pm).

En este grupo de prediálisis, el **sodio en la uña** correlacionó negativamente con el fósforo ($r = - 0,520$, $P = 0,039$) y con el azufre en la uña ($r = - 0,516$, $P = 0,040$), es decir que cuando más sodio se encuentra en la uña, menos fósforo y azufre hay en esta.

En dicho grupo de prediálisis, aunque se encontraron las correlaciones del sodio en el pelo y la uña comentadas, en ningún caso se alcanzó la significación estadística ($P < 0,01$).

En el grupo de hemodiálisis observamos que el **sodio en el pelo** correlacionó positivamente con el Mg en el pelo ($r = 0,760$, $P = 0,001$). Ya hemos señalado nuestra explicación para este hecho. Correlacionó negativamente con el fósforo en la uña ($r = - 0,570$, $P = 0,027$) y con el calcio en el pelo ($r = - 0,563$, $P = 0,023$). Al encontrarse más sodio en el pelo, implicaba la existencia de más magnesio, pero menos calcio y, en la uña, menos fósforo.

Por otro lado **el sodio en la uña** correlacionó positivamente con el cloro en el pelo ($r = 0,703$, $P = 0,003$), positivamente con el cloro en la uña ($r = 0,641$, $P = 0,010$), positivamente con el potasio en la uña ($r = 0,712$, $P = 0,003$) y negativamente con el magnesio en la uña ($r = - 0,665$, $P = 0,007$) y con el fósforo en la uña ($r = - 0,753$, $P = 0,001$). Más

sodio en la uña, implica que hay más cloro y potasio en ella, y menos magnesio y fósforo.

En el **grupo control**, el **sodio en el pelo**, correlacionó positivamente con el magnesio en el pelo ($r = 0,851$, $P = 0,000$), (de nuevo, por su parecido radio iónico), con el azufre en el pelo ($r = 0,500$, $P = 0,048$) y con el azufre en la uña ($r = 0,503$, $P = 0,047$). En este grupo, por tanto, el hecho de presentar más sodio en el pelo, implicaba la presencia de más magnesio y azufre en él, además de más azufre en la uña.

En este grupo, el **sodio en la uña** correlacionó positivamente con el fósforo en el pelo ($r = 0,574$, $P = 0,020$), con el cloro ($r = 0,686$, $P = 0,003$) y el potasio ($r = 0,673$, $P = 0,004$) en la uña. El hecho de presentar más sodio en la uña implicaba por tanto encontrar más cloro y potasio en la uña y más fósforo en el pelo. El sodio y el potasio, y el sodio y el fósforo, comparten un tamaño de radio iónico que dista tan solo en 30 pm, lo que puede justificar comportamientos similares.

Entre las correlaciones del grupo control, únicamente hubo significación estadística ($P < 0,01$) entre el sodio del pelo con el magnesio del pelo ($r = 0,851$) y entre el sodio en la uña con el cloro de la uña ($r = 0,689$) y con el potasio en la uña ($r = 0,673$). En el grupo control queda demostrado que el tener más sodio en el pelo conlleva tasas más elevadas de sodio en este y el tener más sodio en la uña, implica más cloro y más potasio en ella.

Se hizo también la comparación dentro de cada grupo entre **sexos**.

En el análisis del sodio tanto en el **grupo de prediálisis** como en el de **hemodiálisis** no se observaron diferencias significativas entre los sexos.

Sin embargo en el **grupo control**, quedó cerca de la significación la medida más alta en los hombres que en las mujeres del sodio en la uña.

Por último, al considerar la influencia conjunta de los dos factores, **el grupo y el sexo** sobre la cantidad de sodio, se encontró mayor cantidad de sodio en el pelo de hombres en el grupo de prediálisis respecto al de hemodiálisis.

Llama la atención que al analizar por separado cada grupo con el sexo, no se alcanza significación estadística en ninguno, mientras que si se analizan juntos los grupo y el sexo, se aprecia mayor cantidad de sodio en el pelo de los hombres antes de la diálisis. Queda claro por tanto, que son los hombres los que provocan en el estudio en conjunto la mayor cantidad de sodio en el pelo del grupo de prediálisis.

El **MAGNESIO** se encontró en iguales proporciones en los tres grupos tanto en el pelo como en la uña.

El magnesio del baño de diálisis de los pacientes incluidos en la muestra del grupo de hemodiálisis en nuestro trabajo, se encontraba en

una concentración de 0,5 mmol/l en estado iónico. Podemos considerar, como en el caso del sodio, del cloro, del potasio y del calcio, este baño como un elemento homogeneizador en dicho grupo.

Marumo et al (1984), analizaron muestras de pelo en pacientes en hemodiálisis y en pacientes con ERCA sin tratamiento dialítico y en un grupo control y como nosotros, observaron que el magnesio se encontraba en similares niveles en los tres grupos. Sin embargo, en un estudio anterior (Tsukamoto, 1979) realizando el análisis por activación del neutrón en el pelo y la uña de pacientes con ERCA en hemodiálisis, vieron que las concentraciones de magnesio en el pelo de los pacientes era más elevada que la de los controles.

Históricamente algunos elementos se señalaron como implicados en anomalías de los pacientes en hemodiálisis, y por el contrario, recientemente se ha observado que no existen diferencias significativas con los pacientes sanos, de determinados elementos. Por ejemplo Oh et al (1975) concluyó que el contenido total de K en el cuerpo estaba reducido, sin embargo Brennan (1980) reconoció que no existían cambios. Marumo, (1979) había descrito elevación de los niveles de Al en el pelo, mientras que Tsukamoto (1979), concluyó que no había cambios entre los pacientes en hemodiálisis y controles sanos a este respecto. Stein, (1979), publicó niveles de Mn en el pelo bajos, mientras que Marumo (1984), no encontró cambios.

Hayashi 1990, como nosotros, atribuye estos cambios históricos a la mejora del tratamiento de la insuficiencia renal y de las técnicas dialíticas y en esta línea apunta que la medición de determinados

elementos traza en el pelo se considera como una buena herramienta e índice de una terapia hemodialítica apropiada.

Al analizar las **correlaciones por grupos**, en el de **hemodiálisis**, el **magnesio en el pelo** correlacionó positivamente, como ya se ha comentado con el sodio en el pelo ($r = 0,760$; $P = 0,001$), negativamente con el fósforo en la uña ($r = -0,604$; $P = 0,017$), negativamente con el azufre en el pelo ($r = -0,572$; $P = 0,021$) y negativamente con el azufre en la uña ($r = -0,576$; $P = 0,025$). Más magnesio en el pelo, en el grupo de hemodiálisis, ya se ha visto que se asocia con más sodio en el pelo, con una significación estadística, pero menos azufre en el pelo y menos fósforo y azufre en la uña.

El **magnesio en la uña** correlacionó además de negativamente con el Na en la uña ($r = -0,665$; $P = 0,007$), negativamente con el potasio en la uña ($r = -0,762$; $P = 0,001$). Cuando se observa más magnesio en la uña implica que encontraremos menos sodio y menos potasio en esta, ambos resultados estadísticamente significativos.

En el grupo de **prediálisis** el **magnesio en el pelo**, ya hemos visto también que correlacionó positivamente con el sodio en el pelo ($r = 0,582$; $P = 0,018$). Si existe más magnesio en el pelo, también supondrá más sodio en este.

El **magnesio en la uña**, ya hemos comentado que correlacionó negativamente con el sodio en la uña ($r = -0,362$; $P = 0,168$). Más magnesio en la uña, se observa con menos sodio en esta.

En el grupo **control**, el **magnesio en el pelo**, de nuevo correlacionó positivamente con el Na en el pelo ($r = 0,851$; $P = 0,000$) y con el azufre en el pelo ($r = 0,614$; $P = 0,011$). Si hay más magnesio en el pelo, también encontraremos más sodio y más azufre en él.

El **magnesio en la uña** correlacionó positivamente con el fósforo en la uña ($r = 0,554$; $P = 0,005$). Más magnesio en la uña se corresponde con más fósforo en esta.

Comparando cada grupo entre **sexos** en el grupo de pacientes de **prediálisis** se encontró más cantidad de magnesio en la uña de las mujeres que en la de los hombres (IC al 95% M-H (0,0628; 0,1927).

Considerando la influencia conjunta del **grupo y el sexo**, sobre las variables estudiadas, en el grupo de prediálisis se observó que el magnesio en la uña fue mayor en las mujeres que en los hombres. Hay más magnesio en la uña de los hombres en el grupo de hemodiálisis que en el grupo de prediálisis, mientras que en las mujeres, el magnesio en la uña fue mayor en el grupo de prediálisis que en los controles.

El **FÓSFORO**, tanto en el **pelo** como en la **uña**, no presentó diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos.

En el estudio de Jervis (1994), que analizaron el pelo de pacientes con ERCA en programa de hemodiálisis, encontraron un aumento estadísticamente significativo del fósforo y el azufre en el pelo de los pacientes con respecto al grupo control. En nuestro trabajo, también

encontramos niveles discretamente elevados de fósforo en los pacientes en hemodiálisis respecto a los controles, aunque sin significación estadística. Creemos que de haber aumentado el tamaño muestral se hubiese alcanzado la significación ya que como queda reflejado en la Introducción de esta Tesis Doctoral, el fósforo, debido al hiperparatiroidismo secundario que padecen los pacientes con ERCA, se encuentra aumentado en la sangre de la mayoría de estos (lo que pudiera implicar su aumento en pelo y uña), si bien los tratamientos que reciben (quelantes del fósforo, derivados de la vit D, diálisis, etc.) consiguen cada vez en mas casos normalizar la fosforemia. Una vez más, la mejora en los tratamientos puede justificar, que no se evidencien diferencias grupales entre los pacientes y los controles.

Al hacer las **correlaciones** entre las distintas variables para cada grupo, en los pacientes en **hemodiálisis**, el **fósforo en el pelo** correlacionó positivamente con el azufre en el pelo ($r = 0,700$; $P = 0,003$), con el potasio en el pelo ($r = 0,827$; $P = 0,000$) y con el calcio en el pelo ($r = 0,619$; $P = 0,011$). El tamaño del radio iónico del fósforo, es muy similar al del azufre (212 y 184 pm respectivamente), siendo esta la posible justificación de la correlación entre ambos elementos.

El **fósforo en la uña** correlacionó además de negativamente con el sodio en la uña ($r = -0,753$; $P = 0,001$) y en el pelo ($r = -0,570$; $P = 0,027$), con el magnesio en el pelo ($r = -0,604$; $P = 0,017$), el cloro en el pelo ($r = -0,729$; $P = 0,002$) y en la uña ($r = -0,764$; $P = 0,001$) y con el potasio en la uña ($r = -0,602$; $P = 0,017$), lo hizo positivamente con el azufre en la uña ($r = 0,626$; $P = 0,013$). A esta última correlación, le damos la misma explicación que en el pelo.

En el grupo de **prediálisis**, el **fósforo en el pelo** correlacionó positivamente con el calcio en la uña ($r = 0,585$; $P = 0,017$). El **fósforo en la uña** correlacionó positivamente con el magnesio en la uña ($r = 0,514$; $P = 0,042$) y negativamente con el sodio en la uña ($r = -0,520$; $P = 0,039$).

En el **grupo control**, el **fósforo en el pelo** correlacionó positivamente con el sodio en la uña ($r = 0,574$; $P = 0,020$) y con el potasio en la uña ($r = 0,554$; $P = 0,026$). El **fósforo en la uña** correlacionó positivamente con el magnesio en la uña ($r = 0,670$; $P = 0,005$) y con el azufre en la uña ($r = 0,552$; $P = 0,027$).

No cabe destacar ningún resultado, con respecto al fósforo, al comparar cada grupo entre sexos, ni al considerar la influencia conjunta del grupo y el sexo.

El **AZUFRE** en el **pelo** en el **grupo de hemodiálisis** fue mayor que en grupo control (I.C. al 95% para la diferencia de medias de (0,0242; 0,2849)). También fue mayor en el **grupo de prediálisis** que en el grupo control (I.C. al 95% para la diferencia de medias de (0,0404; 0,3010)), encontrándose mayores diferencias entre estos dos grupos que las existentes entre el grupo de hemodiálisis y el grupo control. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de hemodiálisis y prediálisis.

Podemos afirmar, por tanto, que en los pacientes con ERCA estudiados, tanto en los que recibían tratamiento dialítico como aquellos en prediálisis el contenido de azufre en el pelo fue mayor que en los individuos sanos. Podríamos postular que el hecho de contener más

azufre en el pelo es un dato de enfermedad renal y, dado que en los pacientes en hemodiálisis tenían a su vez menos azufre en el pelo que los de prediálisis, y, puesto que ya hemos señalado que la terapia dialítica consigue estabilizar parcialmente al paciente con ERCA en algunos aspectos metabólicos y electrolíticos, cabe pensar que, más azufre en el pelo indica peor control de la enfermedad renal.

El **azufre en la uña**, se encontró al igual que en el pelo, en mayor proporción en el grupo de **prediálisis** respecto al grupo control (I.C. al 95% para la diferencia de medias de (0,1013; 0,6941)). De nuevo pensamos que el azufre elevado en la uña de los pacientes puede ser un signo de enfermedad. Por otra parte, también encontramos más elevado el azufre en la uña en los pacientes en hemodiálisis respecto a los controles, aunque sin significación estadística. Creemos que aumentando N, obtendríamos tal significación, equiparándose por tanto los datos obtenidos en pelo y los de la uña.

Jervis et al (1994) encontraron, como nosotros, mayores niveles de azufre en el pelo de los pacientes con ERCA en hemodiálisis cuando analizaron mediante INAA muestras de pelo de 54 pacientes y las compararon con las de 50 controles sanos. Estos autores señalan que la técnica de INNA permitió detectar el azufre en mayores proporciones en general en todas las muestras debido a que se trata de un componente mayoritario de las queratinas que componen el pelo (4-5% del pelo humano del cuero cabelludo). Por otra parte, sugieren que el encontrar más azufre en el pelo de los pacientes puede estar relacionado con la edad, el sexo, la medicación que toman, el tratamiento dialítico y el

fosfato sérico, que puede estar correlacionado con el azufre. Sin embargo, lejos de demostrar estas hipótesis, advierten de que se necesitan más estudios para extraer conclusiones causales a este respecto.

También Zevin et al (1991) extraen conclusiones similares a las de Jervis 1994 y a las de esta tesis doctoral al afirmar que encontraron, por medio de microanálisis de rayos X, mayor contenido en azufre en las uñas de los pacientes (16) en hemodiálisis, con resultados estadísticamente significativos. Estos autores no explican las posibles razones para encontrar estos hallazgos.

Por el contrario, en el estudio más antiguo ya citado de Tsukamoto et al (1979), midieron, entre otros elementos, el contenido de azufre en el pelo y en la uña de 11 pacientes en hemodiálisis y de 8 pacientes con ERCA sin hemodiálisis, así como en 10 voluntarios sanos, sin encontrar diferencias significativas del contenido de este elemento en pelo ni en uña.

Al hacer el estudio de las correlaciones entre las distintas variables para cada grupo de estudio, en el **grupo de hemodiálisis el azufre en el pelo**, correlacionó negativamente con el magnesio en el pelo ($r = -0,572$; $P = 0,021$), siendo estadísticamente significativo y positivamente con el fósforo en el pelo ($r = 0,700$; $P = 0,003$) y con el calcio en el pelo ($r = 0,635$; $P = 0,008$). El azufre en la uña, correlacionó como ya se ha indicado, positivamente con el fósforo en la uña ($r = 0,626$; $P = 0,013$) y negativamente con el magnesio en el pelo ($r = -0,576$; $P = 0,025$).

El azufre y el fósforo tienen un tamaño de radio iónico similar (184 y 212 pm respectivamente), lo que puede justificar la correlación que hemos encontrado tanto en pelo como en uña.

En el **grupo de prediálisis**, el **azufre en el pelo**, correlacionó negativamente con el cloro en el pelo ($r = -0,670$; $P = 0,004$), resultado estadísticamente significativo. El azufre en la uña correlacionó positivamente con el fósforo en la uña ($r = 0,846$; $P = 0,000$), siendo estadísticamente significativo y negativamente con el sodio en la uña ($r = -0,517$; $P = 0,040$).

El cloro y el azufre tienen un radio iónico casi idéntico (181 y 184 pm respectivamente) por lo que su correlación puede deberse a algún tipo de competencia en las vías de incorporación.

En el **grupo control**, el **azufre en el pelo** correlacionó positivamente con el sodio en el pelo ($r = 0,500$; $P = 0,048$), con el magnesio en el pelo ($r = 0,614$; $P = 0,011$) y con el azufre en la uña ($r = 0,576$; $P = 0,020$).

El **azufre en la uña** correlacionó positivamente con el sodio en el pelo ($r = 0,503$; $P = 0,047$), con el azufre en el pelo ($r = 0,576$; $P = 0,020$), con el magnesio en la uña ($r = 0,575$; $P = 0,020$) y con el fósforo en la uña ($r = 0,552$; $P = 0,027$).

Al hacer el **análisis de la varianza** de los **dos factores intersujeto, grupo y sexo**, observamos en cuanto al **azufre en el pelo**

que los hombres de los tres grupos presentaban similares proporciones. Sin embargo, encontramos en las mujeres mayor concentración de azufre en el grupo de prediálisis que en el grupo control y, cercano a la significación, la mujeres en hemodiálisis más que en el grupo control. Así, las mujeres enfermas de nuestro estudio tenían más azufre en el pelo que las sanas.

Respecto al **azufre en la uña** encontramos que fue mayor su contenido en las mujeres en prediálisis que en las mujeres del grupo control (con significación estadística) y que en las mujeres en hemodiálisis (cercano a la significación). La misma tendencia se encontró en los hombres, aunque sin significación estadística. Por tanto, en nuestro estudio las mujeres y los hombres enfermos tenían en la uña (como en el pelo) mayor cantidad de azufre que los individuos sanos. Y, si entendemos el estado de prediálisis como el de “mayor enfermedad” por no estar aún bajo tratamiento dialítico y por tanto, asumiendo que han de tener mas parámetros alterados, podemos decir que a “más enfermedad, más azufre tanto en pelo como en uña”.

El **CLORO** en el **pelo** no presentó diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos ($F_{\text{exp}} = 0,102$; $gl = (2,45)$; $P = 0,903$).

El cloro del baño de diálisis de los pacientes incluidos en la muestra del grupo de hemodiálisis en nuestro trabajo, se encontraba en una concentración de 106,5 mmol/l en estado iónico. Podemos considerar, como en el caso del sodio, del magnesio, del potasio y del calcio, este baño como un elemento homogeneizador en dicho grupo.

Sin embargo, para el **cloro** en la **uña**, aunque el ANOVA no fue significativo ($F_{\text{exp}} = 2,841$; $gl = (2,44)$; $P = 0,069$), estuvo muy cercano a la significación. Se observó que dicha cercanía a la significación, es debida a la diferencia entre hemodiálisis y controles, de manera que encontramos menos cloro en la uña de los pacientes que en los sanos. Probablemente con muestras de mayor tamaño, se hubiese alcanzado la significación.

Al hacer el estudio de las correlaciones entre las distintas variables para cada grupo de estudio, en el **grupo de hemodiálisis el cloro en el pelo** correlacionó además de, como ya se ha señalado, negativamente con el fósforo en la uña ($r = -0,729$; $P = 0,002$), positivamente con el sodio en la uña ($r = 0,703$; $P = 0,003$) también con el cloro y el potasio en la uña ($r = 0,766$; $P = 0,001$) y ($r = 0,691$; $P = 0,004$) respectivamente. El radio iónico del fósforo es similar al del cloro (212 pm y 181pm respectivamente).

Por otra parte, encontramos que **el cloro en la uña** correlacionó, además de positivamente con el sodio en la uña ($r = 0,641$; $P = 0,010$) y con el cloro en el pelo ($r = 0,766$; $P = 0,001$) como ya hemos señalado, negativamente con el fósforo en la uña ($r = -0,764$; $P = 0,001$) y positivamente con el potasio en la uña ($r = 0,600$; $P = 0,018$).

En el **grupo de prediálisis el cloro en el pelo** correlacionó negativamente con el azufre en el pelo ($r = -0,670$; $P = 0,004$). Los radios iónicos de ambos son similares (181 pm y 184 pm respectivamente).

En el **grupo de control el cloro en la uña** correlacionó positivamente con el sodio en la uña ($r= 0,689$; $P= 0,003$) y positivamente con el calcio en el pelo ($r= 0,640$; $P= 0,008$).

Al comparar dentro de cada grupo **entre sexos**, no se observaron diferencias significativas para el Cl en ninguno de los tres grupos, ni tampoco al hacer el análisis de la varianza univariante con los dos factores grupo y sexo.

Nuestros resultados coinciden con el trabajo ya comentado de Zevin et al (1991), que tampoco encontraron diferencias en el contenido de cloro en la uña de los pacientes en hemodiálisis con los controles.

Se puede admitir que el **POTASIO** en el **pelo** es igual en los tres grupos ($\text{Chi cuadrado} = 1,520$; $\text{gl} = 2$; $P = 0,468$).

Asimismo, y dado que el resultado no fue significativo, admitimos que los niveles de **POTASIO** en la **uña** fueron iguales en los tres grupos ($F_{\text{exp}} = 1,022$; $\text{gl} = (2,44)$; $P=0,368$).

El potasio del baño de diálisis de los pacientes incluidos en la muestra del grupo de hemodiálisis en nuestro trabajo, se encontraba en una concentración de 1,5 mmol/l en estado iónico. Podemos considerar, como en el caso del sodio, del magnesio, del cloro y del calcio, este baño como un elemento homogeneizador en dicho grupo.

Zevin (1991), coincide con nuestros resultados en su estudio ya comentado, pues no encontró diferencias estadísticamente significativas para los niveles de potasio en las uñas de los pacientes con ERCA en hemodiálisis, respecto a los controles sanos. Igualmente Chatt A y Katz A (1988) tampoco encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de potasio en el pelo de los pacientes con ERCA en hemodiálisis.

Hayasi (1990), obtiene las mismas conclusiones, cuando estudia muestras de pelo en 28 pacientes en hemodiálisis y las compara con un grupo control.

Seta et al 1982, estudiaron mediante SEM/EDX el contenido de potasio en el pelo, en pacientes sanos atendiendo a las variaciones de composición de diferentes localizaciones en el cuero cabelludo. Encontraron cambios de concentración según la muestra fuera tomada de la zona frontal, temporal, vertex o la nuca. Esto corrobora nuestra decisión de tomar la muestra de pelo, en la misma zona en todos los pacientes de este trabajo.

En cuanto a las **correlaciones** entre las distintas variables para cada grupo de estudio, en el **grupo de hemodiálisis**, el potasio en el **pelo** correlacionó además de, como hemos señalado, positivamente con el fósforo en el pelo ($r = 0,827$; $P=0,000$), también positivamente con el calcio en el pelo ($r = 0,510$; $P = 0,044$). El potasio y el calcio tienen un radio iónico de un tamaño cercano (138 pm y 100 pm respectivamente).

En el **grupo control** el potasio en la uña correlacionó con el sodio en la uña positivamente ($r = 0,673$; $P = 0,004$) y con el fósforo en el pelo, también positivamente ($r = 0,554$; $P = 0,026$). El sodio y el potasio tienen un radio iónico semejante (102 pm y 138 pm respectivamente).

Al comparar dentro de cada **grupo entre sexos en el grupo control** se encontraron diferencias cercanas a la significación del **potasio** tanto en el pelo como en la uña. Así se encontraron en los dos tipos de muestra las medias del potasio más elevadas en los hombres que en las mujeres. Estos datos coinciden con lo publicado por Vance et al (1988) que estudió el contenido de bioelementos en pelo y uñas por medio de INAA en una población sana de una región no industrializada, encontrando mayor cantidad de potasio en la uña de los hombres. También Kamakura et al (1983), publicaron resultados similares.

La bibliografía apoya nuestros resultados, aunque a priori se pudiera esperar haber encontrado más potasio en los pacientes con ERCA, dada la tendencia de estos a la hiperpotasemia, como se comenta en la Introducción. Los pacientes en prediálisis por lo general presentan hiperpotasemia de leve a moderada, de forma mantenida, y algunos de ellos toman quelantes del potasio (resincalcio). Los pacientes en hemodiálisis presentan fluctuaciones a lo largo de la semana, alcanzando niveles incluso tóxicos antes de la sesión, y niveles por debajo de lo fisiológico al terminar la misma, aumentando progresivamente hasta la siguiente sesión, dependiendo de la ingesta y de la toma de quelantes.

Admitimos que el **CALCIO** tanto en el **pelo** como en la **uña** resultó en los mismos niveles en los tres grupos dado que el resultado no fue significativo (para el pelo, Chi cuadrado= 0,312; gl= 2; P=0,856 y para la uña, Chi cuadrado= 2,423; gl= 2; P= 0,298). Sin embargo, y aún sin significación estadística, en ambos tipos de muestra encontramos mayores medias de calcio en el grupo de hemodiálisis que en el de prediálisis y en este a su vez, mayores niveles que en el grupo control.

El calcio del baño de diálisis de los pacientes incluidos en la muestra del grupo de hemodiálisis en nuestro trabajo, se encontraba en una concentración de 1,5 mmol/l en estado iónico. Podemos considerar, como en el caso del sodio, del magnesio, del cloro y del potasio, este baño como un elemento homogeneizador en dicho grupo.

Al hacer el estudio de las **correlaciones** entre las distintas variables para cada grupo de estudio, en el **grupo de hemodiálisis el calcio en el pelo** correlacionó, como hemos señalado, con el azufre en el pelo, positivamente ($r=0,365$ y $P=0,044$) y con el potasio en el pelo, también positivamente ($r= 0,510$; $P= 0,044$). También con el fósforo en el pelo, positivamente ($r= 0,619$; $P=0,011$) y negativamente con el sodio en el pelo ($r=-0,753$; $P=0,023$). Como ya se ha señalado, el calcio y el potasio tiene un radio iónico cercano (100 pm y 138 pm respectivamente). El calcio y el sodio, también tienen un radio iónico muy parecido (100 pm y 102 pm, respectivamente).

En el **grupo de prediálisis el calcio en la uña** correlacionó, positivamente con el fósforo en el pelo ($r=0,585$; $P=0,017$). Una posible

explicación para ello es el mecanismo de regulación de ambos elementos dependientes de la PTH y vitamina D entre otros, que como explicamos en la Introducción tienen un importante papel en la insuficiencia renal.

En el **grupo control el calcio en el pelo** correlacionó positivamente con el cloro en la uña ($r=0,640$; $P=0,008$).

Al comparar dentro de cada **grupo entre sexos en el grupo control** se observó mayor calcio en la uña en los hombres que en las mujeres (diferencias estadísticamente significativas $P=0,029$. IC al 95% H-M=(0,04182-0,64165)).

En el **análisis de la varianza de los factores intersujetos grupo y sexo** encontramos diferencias cercanas a la significación para el **calcio en la uña**. Así, las medias de calcio en la uña de las mujeres en los grupos de hemodiálisis y de prediálisis fueron mayores que en los mismos grupos de los hombres, invirtiéndose dicha tendencia en el grupo control como ya hemos apuntado. Con una N mayor, con alta probabilidad se hubiese obtenido significación estadística.

Podemos afirmar por tanto que, en nuestro estudio, las pacientes presentaban más calcio en la uña que los pacientes hombres, y por otra parte, los individuos sanos tenían más calcio en la uña que las mujeres sanas.

Marumo et al (1984) que analizaron muestras de pelo en pacientes en hemodiálisis y en pacientes con ERCA sin tratamiento

dialítico, concluyeron que el calcio se encontraba elevado en ambos grupos, frente a los controles. En nuestros resultados, el calcio tiene tendencia a estar elevado en ambos grupos frente a los controles, aunque sin significación estadística para nuestro tamaño muestral.

Como ya se ha comentado en la Introducción, los pacientes con ERCA, padecen en muchas ocasiones un prurito crónico, que se denomina “prurito urémico” y que en múltiples trabajos se ha relacionado con el aumento de los niveles séricos de calcio (Kyriazis, 2000; Duque, 2006; Narita, 2006; Normal, 2007,). Momose et al (2004) observaron que el Ca^{++} , estaba muy elevado en la capa profunda de la epidermis de los pacientes con prurito en hemodiálisis, postulando que la causa probable es la disrupción en la barrera de permeabilidad en el espacio córneo, debido a alteraciones en los fosfátidos, incluyendo la esfingomielina y las fosfatidilserinas. Otra situación que apuntan, es las posibles diferencias en la selectividad de la membrana basal hacia los calcio iónicos. La disrupción del gradiente de concentración de calcio en la piel de pacientes en hemodiálisis con prurito, por tanto, puede estar causada por una anomalía en la función de la permeabilidad de la barrera, además de una función anormal de la selectividad del ión calcio en la membrana de las células de la capa basal.

Estas consideraciones podemos tenerlas en cuenta, para explicar la tendencia de nuestros resultados, que muestran mayor concentración de calcio en pelo y uña en el grupo de hemodiálisis, que en el de prediálisis y mayor a su vez que en el grupo control (aunque dichos resultados no son estadísticamente significativos, lo que con un aumento del tamaño muestral posiblemente se lograría).

Por otro lado Jervis et al (1994) que analizaron muestras de pelo de 54 pacientes con ERCA en programa de hemodiálisis, frente a 50 voluntarios sanos, con la técnica INNA y estudiaron varios bioelementos, entre ellos el Ca, no encontraron diferencias estadísticamente significativas de sus niveles en pelo de los pacientes frente a los controles. Como tampoco encontró diferencias Hayashi en su trabajo ya mencionado de 1990 (Hayashi, 1990).

Zevin et al (1991), ya referido anteriormente, concluyeron con sus resultados, entre otras cosas, que el tratamiento con calcio que reciben los pacientes en hemodiálisis no afectaba al contenido de este en la uña.

Como **consideraciones finales**, apuntamos las siguientes reflexiones:

Pocas publicaciones postulan posibles justificaciones para las correlaciones entre elementos. Así, Hayashi, (1990) refiere que el comportamiento similar del Fe, el Ni y el Co podría deberse al hecho de pertenecer al mismo grupo (VIII) de los elementos de transición de la tabla periódica y a que estos elementos se absorben en el tracto digestivo por el mismo mecanismo.

D'Haese et al (1999) constataron que el Mg, el Sr y el Ca óseos correlacionaban entre ellos y observaron una gran relación entre el Cu y el Ca. Estas correlaciones son explicadas por los autores desde el supuesto de que dichos elementos compartan las mismas vías de

absorción, distribución y transporte a través de los tejidos. También opinan que puede jugar un papel el hecho de que el radio iónico sea similar en aquellos elementos. Este hecho lo hemos señalado en la presente Tesis Doctoral en los casos en los que los elementos que correlacionaban compartían un radio iónico de tamaño parecido.

Al hablar de cualquier combinación entre dos elementos, cuando existe correlación entre los mismos, en el grupo de hemodiálisis o en el grupo control, o cuando hay diferencia significativa del coeficiente de correlación entre los dos grupos, Hayashi (1990) conjetura que o bien la relación inter-elemental normal se degrada, o bien ocurre una nueva relación inter-elemental en ese grupo de pacientes. Sin embargo afirma que es difícil, hacer aseveraciones fidedignas al respecto, puesto que la disponibilidad de información acerca de la relación inter-elemental, aún en personas sanas, es limitada. En dicho estudio los niveles de Ca, Mg, P, K y Na en el pelo (elementos que se regulan durante la hemodiálisis), no había diferencias, respecto a los controles. Hayashi afirma que las combinaciones Na-K, Ca-P, Ca-Mg y P-Mg implican una correlación en el pelo en ambos grupos (pacientes en hemodiálisis y control), pero que no hubo diferencias significativas en el coeficiente de correlación obtenido en el grupo de pacientes en hemodiálisis y el obtenido en el grupo control. Cuando estos elementos se estudian en otras parejas, no se encuentra correlación en ninguna combinación excepto para Na-Mg en los pacientes en hemodiálisis. Estos cinco elementos en los pacientes en hemodiálisis en el pelo, mantienen prácticamente la misma relación inter-elemental, sin notables desviaciones del grupo control.

Además del estudio de los niveles de los elementos, queremos reiterar que es importante tener en cuenta las relaciones inter-elementos, ya que se sabe que las fluctuaciones en los tejidos y en los fluidos corporales de un elemento particular, causan alteraciones en otros (Wada, 1986). De acuerdo con esta consideración, por tanto, queda de manifiesto, que la medida convencional que suele hacerse de dos o tres elementos no es suficiente para el examen de las alteraciones metabólicas de los mismos, por lo que creemos que es necesario la medición del mayor número de elementos posible en una muestra, para poder así establecer las relaciones entre ellos y llegar a conclusiones más fidedignas. Esto es posible de manera sencilla mediante microanálisis de rayos X cuando se analizan muestras accesibles y de fácil manejo como el pelo ó la uña.

Vance (1988), al analizar las correlaciones en su estudio, sugirió que el hecho de que no siempre correlacionen los elementos en pelo y uña, puede explicarse porque las rutas de incorporación de los elementos traza en estos tejidos, no se hagan por las mismas vías, a pesar de que ambos tejidos comparten una composición química similar.

Esto puede explicar algunas de las variaciones encontradas con respecto a la bibliografía consultada.

7. C O N C L U S I O N E S

7. CONCLUSIONES

1. La microscopía electrónica analítica por energía dispersa de rayos X utilizada para realizar este trabajo, permite identificar el patrón iónico de los bioelementos secundarios en las muestras motivo de estudio, sin generar alteraciones artefactuales significativas.

2. Con respecto al **sodio**:
 - a) En **el pelo** resultó mas elevada la determinación microanalítica en el grupo de **prediálisis**, con respecto al de hemodiálisis, siendo más estadísticamente significativos estos valores en los hombres. En el grupo de **hemodiálisis**, el patrón iónico del sodio, además correlacionó positivamente con el magnesio.

 - b) A nivel de **la uña** no mostró diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los tres grupos estudiados. Al observar las correlaciones en uña de pacientes **hemodializados**, podemos concluir que más sodio en la uña implica que hay más cloro y potasio en ella, y menos magnesio y fósforo.

3. Con respecto al **azufre**:

a) Hay que destacar que a nivel del **pelo**, constituye un indicador evolutivo negativo, puesto que en los pacientes con ERCA que hemos estudiado, tanto los que recibían tratamiento dialítico, como los de prediálisis presentaban mayor contenido en azufre que el grupo control.

b) Este patrón no se presenta de la misma manera en la **uña**, donde se observa mas contenido de azufre sólo en el grupo de prediálisis con respecto al grupo control. El mayor contenido de azufre en la uña también constituye un indicador evolutivo de la enfermedad renal.

c) El análisis de los factores intersujeto, grupo y sexo, evidenció que las mujeres enfermas, tanto en el pelo como en la uña poseían niveles microanalíticos de azufre mas altos que las sanas.

4. El **magnesio**, el **fósforo**, el **cloro**, el **potasio** y el **calcio** no resultan ser indicadores específicos para la evaluación de la enfermedad renal a nivel de **pelo** y **uña**, ya que nuestro estudio refleja que se encuentran en iguales proporciones en los tres grupos estudiados.

5. El comportamiento iónico del **azufre** y el **potasio** en el **pelo** de los pacientes **hemodializados**, es semejante en su correlación con el comportamiento del **fósforo** y el **calcio**.

Este último elemento iónico resulta ser clave en nuestros resultados, ya que muestra una correlación positiva entre sí de estos bioelementos secundarios (sodio, potasio, fósforo) a nivel de dicho anejo cutáneo.

6. En los pacientes **hemodializados** resulta ser estadísticamente significativa la correlación existente en la **uña** entre el **azufre**, el **fósforo**, el **cloro**, el **sodio** y el **potasio**.

El comportamiento iónico del sodio y el del cloro no ofrecieron semejanza a este nivel, relacionándose positivamente el primero con el fósforo y el segundo con el sodio y el potasio. Es de destacar que en este anejo cutáneo, en pacientes en **prediálisis**, el patrón iónico del azufre correlacionó con el fósforo, como en los pacientes hemodializados y a diferencia de en estos, además con el magnesio.

8. BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

Abero K, Brown ST, Sella M. Correction of microcytosis following elimination of an occult source of aluminum contamination of dialysate. *J Kidney Dis* 1989; 13:465-468.

Achinger SG, Ayus JC. The role of daily dialysis in the control of hyperphosphatemia. *Kidney Int Suppl* 2005; (95):S28-32.

Ahsan Ejaz A, McShane AP, Ghandi VC, Leehey DJ, Ing TS. Hypomagnesemia in continous ambulatory peritoneal dialysis patients dialyzed with a low-magnesium peritoneal dialysis solution. *Perit Dial Int* 1995; 15: 61-64.

Alexiou D, Koutselinis A, Manolidis C, Boukis D, Papadatos J, Papadatos C. The content of trace elements (Cu, Zn, Fe, Mg) in fingernails of children. *Dermatologica* 1980; 160 (6):380-2.

Alfrey AC, Miller NL. Bone magnesium pools in uremia. *J Clin Invest* 1973; 52: 3019-3027.

Al-Ghamdi SM, Cameron EC, Sutton RA. Magnesium deficiency: Pathophysiologic and clinical overview. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 737-752.

Altmeyer P, Kachel H-G, Jünger M, Koch KM, Holzmann H. Hautveränderungen bei langzeitdialysepatienten. *Hautarzt* 1982; 33:303-309.

Álvarez Grande J, Marín Iranzo R. Tratamiento dialítico de la insuficiencia renal. En: Rodés Teixidor J, Guardia Massó J, eds. *Medicina interna (tomo II)*. Barcelona: Masson, 1997; 2348-2353.

Amares Chatt, Sidney A. Katz .Hair analysis applications in the Biomedical and Enviromental Siences. VCH Publishers. N.York pp 75. 1988.

Amenábar JJ, García F, Robles NR, Saracho R, Pinilla J, Gentil MA. Informe de diálisis y trasplante de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos año 2000. *Nefrología* 2002; 22 (4):310-317.

Arduino MJ, Bland LA, Favero MS. Adverse patient reaction due to chemical contamination of hemodialysis fluids. *Dialysis Transplant* 1989; 18: 655-658.

Arrieta J, Castro P, Gutiérrez Avila G, Moreno Alía I, Sierra T, Estébanez C, Olmos AM, et al. Registro de Insuficiencia Renal Crónica en tratamiento sustitutivo de Aragón, Magaz A. *Dialysis and transplant situation, Spain 2004. Nefrología* 2007; 27(3):279-99.

Babcock MJ. Methods for measuring fingernail growth rates in nutritional studies. *J Nutr* 1955; 55(2):323-36.

Baber U, Toto RD, de Lemos JA. Statins and cardiovascular risk reduction in patients with chronic kidney disease and end-stage renal failure. *Am Heart J* 2007; 153(4):471-7.

Baden H, Kvedar JC. Epithelial cornified envelope precursors are in the hair follicle and nail. *J Invest Dermatol* 1993; 101:72S-74S.

Balin AK, Lin AN. Skin changes as a biological marker for measuring the rate of human aging. En: Balin AK, Kligman AM, ed. *Aging and the skin*. New York. Raven Press 1989: 43-75.

Baran R, Giovanni T. Las dyschromies ungueales. *Hospital (Paris)* 1969; 57:101-7.

Baran R, Dawber RPR. *Science of the nail apparatus. Diseases of the nail and their management*, 3ª edición. Oxford: Blackwell Sci Pub. Ed.1984 ; 1-34.

Bargmann W. *Histología y anatomía microscópica humanas*. Barcelona, 4ª ed, Espaxs.1981: 673-683.

Bean WB. Nail growth. 30 years of observation. *Arch Intern Med* 1974; 134: 497-502.

Benes B, Sladka J, Spevackova V, Smid J. Determination of normal concentration levels of Cd, Cr, Cu, Hg, Pb, Se and Zn in hair of the child population in the Czech Republic. *Cent Eur J Public Health* 2003; 11(4):184-6.

Berlyne GM. Trace metal burden in uremia. En: Massery SG, Glassock RJ, eds. Textbook of Nephrology. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995: 1489-95.

Beto JA, Bansal VK. Medical nutrition therapy in chronic kidney failure: integrating clinical practice guidelines. J Am Diet Assoc 2004; 104(3):404-9.

Bober J, Kwiatkowska E, Kedzierska K, Olszewska M, Gotebiewska E, Stachowska E, Kucharska E, Ciechanowski K, Chlubek D. Arch Med Res 2007; 38(3):330-6.

Bollinger A, Gross R. Non-Keratin of human toenails. Aust J Exp Biol Med Sci 1953; 127-30.

Borden PE. Keratins and other epidermal proteins. En: Priestley CG, editor. Molecular aspects of dermatology. Chichester: John Wiley & Sons; 1993 p. 19 -54.

Bos JJ. The Amsterdam Proton Microbeam: The application of microPIXE in measuring trace elements in human hair. Thesis, Rodopi, Amsterdam, 1984.

Boudville NC, Cordy P, Millman K, Fairbairn L, Sharma A, Lindsay R, Blake PG. Blood pressure, volume, and sodium control in an automated peritoneal dialysis population. Perit Dial Int 2007; 27(5):537-43.

Brannan PG, Vergne-Marini P, Pak CC, Hull AR, Fordtran JS. Magnesium absorption in the human small intestine. J Clin Invest 1976; 57: 1412-1418.

Brennan BL, Yasumura S, Letteri JM, Cohn SH. Total body electrolyte composition and distribution of body water in uremia. Kidney Int. 1980; 17(3):364-71.

Camacho F, Montagna W. Algunos aspectos de la fisiología del folículo piloso. En: Camacho F, Montagna W (eds). Tricología. Enfermedades del folículo pilosebáceo. Madrid. Grupo Aula Médica S.A. 1996: 31-45.

Camacho F, Montagna W (eds). Tricología. Enfermedades del folículo pilosebáceo. Madrid. Grupo Aula Médica S.A. 1996: pp 40 y p 145.

Cameli N, Picardo M, Tosti A, Perrin C, Pisani A, Ortonne JP. Expression of integrins in human nail matrix. *Br J Dermatol* 1994; 130:583-8.

Cannata-Andía JB, Rodríguez-García M. Hyperphosphataemia as a cardiovascular risk factor. How to manage the problem. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 Suppl 11:16-9.

Caputo R, Cappio F, Rigoni C, Scarabelli G, Toffolo P, Spinelli G, Crosti C. Pterygium inversum unguis. Report of 19 cases and review of the literature. *Arch Dermatol* 1993; 129(10):1307-9.

Caputo R, Dadati E. Preliminary observations about the ultrastructure of the human nail plate treated with thioglycolic acid. *Arch Clin Exp Dermatol* 1968; 231:344-54.

Carney SL. Comparison of parathyroid hormone and calcitonin on rat renal calcium and magnesium transport. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1992; Jun; 19(6): 433-438.

Cassidy MJD, Ter Wee PM. Assessment and initial management of the patient with mailing renal function. En: *Oxford textbook of clinical nephrology*. Oxford. Oxford Medical Publications 1998; 1789-1819.

Ceballos M y Cols. Informe de diálisis y trasplante correspondiente al año 2002 de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos. *Nefrología* 2005; 25 (2), 121-4, 126-9.

Chargin L, Keil H. Skin diseases in nonsurgical renal disease. *Arch Dermatol Syph* 1932; 26:314-335.

Charra B, Chazot C, Jean G, Hurot JM, Terrat JC, Vanel T, Lorriaux C, Vovan C. Role of sodium in dialysis. *Minerva Urol Nefrol* 2004; 56(3):205-13.

Charra B. Fluid balance, dry weight, and blood pressure in dialysis. *Hemodial Int* 2007; 11(1):21-31.

Chatt A, Katz A. Hair analysis applications in the Biomedical and Environmental Sciences. VCH Publishers, New York 1988, pp.60 and pp 75.

Chen W, Cheng LT, Wang T. Salt and fluid intake in the development of hypertension in peritoneal dialysis patients. *Ren Fail* 2007; 29(4):427-32.

Clements L, Ashurst I. Dietary strategies to halt the progression of chronic kidney disease. *EDTNA ERCA J* 2006; 32(4):192-7.

Coburn JW, Popovtzer MM, Massry SG, Kleeman CR. The physicochemical state and renal handling of divalent ions in chronic renal failure. *Arch Intern Med*, 1969; 124: 302-311.

Collie WR, Goka TJ, Moore CM, Howe RR. Hair in Menke's disease: A comprehensive review. En: Brown AC y Crouse RG (eds), *Hair, trace elements and human illness*. New York, Praeger Scientific Ed., 1980:197-209.

Conejo-Mir JS, Ambrosiani J, Dorado M, Camacho F, Genis BJM. Human nail development. A scanning electron microscopy study. Abstract book of the Meeting of the American Academy of Dermatopathology, Washington DC, 1988.

Conejo-Mir JS, Ambrosiani J, Dorado M. Análisis de la morfogénesis ungueal. En: *Estudio con microscopio electrónico de barrido en el embrión humano*. Barcelona: Isdin, 1985; 1-8.

Consensus Development Conference Panel. Morbidity and mortality of renal dialysis: a NIH consensus conference statement. *Ann Intern Med* 1994; 121:62-70.

Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS: Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adults US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:1-12.

Coughlan MT, Mibus AL, Forbes JM. Oxidative stress and advanced glycation in diabetic nephropathy. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1126:190-3.

Cozzolino M, Brancaccio D. Hyperphosphatemia in dialysis patients: the therapeutic role of lanthanum carbonate. *J Nephrol. Int J Artif Organs* 2007; 30(4):293-300.

Csiszar A, Toth J, Peti-Peterdi J, Ungvari Z. The aging kidney: role of endothelial oxidative stress and inflammation. *Acta Physiol Hung* 2007; 94(1-2):107-15.

Daugirdas JT, Todd S. *Handbook of dialysis*. Boston: Little, Brown and Company, 1988.

Dawber RPR, Baran R. The nails. En Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL, eds. *Textbook of Dermatology*. Oxford; Blackwell Scientific, 1986:2039-44.

Dawber RPR. Industrial Koilonychia. *Br J Dermatol* 1974; 91:10-11.

Dawber RPR. The comparative physiology, embriology and physiology of human hair. En: Rook A y Dawbers R (eds). *Diseases of the hair and scalp*. Londres, 2ª ed, Blackwell Sci. Pub.Ed., 1991:1-17.

Dawber RPR. The ultrastructure and growth of human nails. *Arch Dermatol Res* 1980; 269:197-204.

De Berker D, Forslind B. The structure and properties of nails and periungual tissues. En: Forslind B, Lindberg M, eds. *Skin, Hair and Nails. Structure and function*. New York, Marcel Deker Inc, 2004:409-64.

De Berker D, Wojnarowska F, Sviland L, Westgate GE, Dawber RP, Leigh IM. Keratin expresion in the normal nail unit: markers of regional differentiation. *Br J Dermatol* 2000; 142:89-96.

De Villez RL. *The growth and loss of hair. Current Concepts*. Upjohn Co. Kalamazoo, Michigan 1986).

Dirks JH. The kidney and magnesium regulation. *Kidney Int* 1983; 23: 771-777.

Djaldetti M, Fishman P, Harpaz D, Lurie B. X-ray microanalysis of the fingernails in cirrhotic patients. *Dermatologica* 1987; 174(3):114-6.

Donma MM, Donma O, Tas MA. Hair zinc and copper concentrations and zinc: copper ratios in pediatic malignancies and healthy children from southeastern Turkey. *Biol Trace Elem Res* 1993; 36(1):51-63.

Duque MI, Thevarajah S, Chan YH, Tuttle AB, Freedman BI, Yosipovitch G. Uremic pruritus is associated with higher Kt/V and serum calcium concentration. *Clin Nephrol.* 2006; 66(3):184-91.

Eatough DJ, Christellsen JJ, Izatt RM, Hartley C. Levels of selected trace elements in human hair. En: Brown AC (ed.) *The First Human Hair Symposium*, New York, Medcom Press Ed., 1974:377-387.

Egawa K, Kuriki M, Inoue Y, Ono T. Nail bed keratinocytes express an antigen of the carcinoembryonic antigen family. *Br. J. Dermatol* 2000; 143:79-83.

Elin RJ. Magnesium metabolism in health and disease. *Dis Month* 1988; 34: 165-218.

ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry 2003 Annual Report. Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands, 2005.

Fabris A, Feriani M. Hemodialysis fluid composition. En: Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF, eds. *Replacement of renal function by dialysis*. Holanda, Kluwer: Academic Publishers, 1996; 256-276.

Favier A. Oxidative stress in human diseases. *Ann Pharm Fr* 2006; 64(6):390-6.

Fellah H, Feki M, Souissi M, Ghorbel H, Ben Abdallah T, Massy Z, Hedhili A, Ben Maiz H, Lacour B, Kaabachi N, Mebazaa A. Oxidative stress in end stage renal disease: evidence and association with cardiovascular events in Tunisian patients. *Tunis Med* 2006 Nov; 84(11):724-9.

Fellah H, Feki M, Souissi M, Ghorbel H, Ben Abdallah T, Massy Z, Hedhili A, Ben Maiz H, Lacour B, Kaabachi N, Mebazaa A. Oxidative stress in end stage renal disease: evidence and association with cardiovascular events in Tunisian patients. *Tunis Med* 2006; 84(11):724-9.

Fitzgerald R, Keil K, Heinrich KFJ. Solid state energy dispersion spectrometer for electron microscope X-ray analysis. *Science* 1968; 159, 528-530.

Fleckman P. Anatomy and physiology of the nail. *Dermatol Clin* 1985; 3(3):373-81.

Forslind B. Biophysical studies of the normal nail. *Acta Derm Venereol* 1970; 50(3):161-8.

Forslind B, Thyresson N. On the structure of the normal nail. A scanning microscope study. *Arch Dermatol Forsh* 1975; 251:199-204.

Foslind B, Wroblewski R, Afzelius BA. Calcium and sulphur location in human nail. *J Invest Dermatol* 1976; 67:273-90.

Forslind B, Li HK, Malmqvist KG; Wiegleb D. Elemental content of anagen hairs in a normal caucasian population studies with proton induced X-ray emission. *Scanning Electron Microscopy* 1986; I: 237-241.

Forslind B: The growing anagen hair. En: Orfanos CE y Happel R (eds). *Hair and hair diseases*. Berlin. Springer Verlag Ed., 1990:73-97.

Forslind B. Analytical approach to the study of normal and pathological hairs. Conferencia especial en la Segunda Reunión Internacional del Grupo español de Tricología de la Academia Española de Dermatología. Sevilla 1994.

Forslind B: Microanálisis de rayos X. En: Camacho F. y Montagna W (eds). *Tricología. Enfermedades del folículo pilosebáceo*. Madrid. Grupo Aula Médica S.A. 1996: 31-45.

Fort J. Chronic renal failure: a cardiovascular risk factor. *Kidney Int Suppl* 2005; (99):S25-9.

Friel JK, Skinner CS, Jackson SE, Longerich HP. Analysis of biological reference materials, prepared by microwave dissolution, using inductively coupled plasma mass spectrometry. *Analyst* 1990; 115(3):269-73.

Gault MH, Longerich L, Longerich H. Trace elements and hemodialysis. Influence of glucose in the dialysate on the activity of erythrocyte-glutathione-peroxidase and blood selenium concentration in hemodialyzed patients *Nephron* 1991; 58(4):498-9. Comment on: *Nephron*. 1990; 55(4):375-9.

Geoghegan B, Roberts DF, Sampford MR. A possible climatic effect on nail growth. *J Appl Physiol* 1958; 13(1):135-8.

Geyer AS, Onumah N, Uyttendaele H, Scher RK. Modulation of linear nail growth to treat diseases of the nail. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(2):229-34.

Gillespie JM, Frenkel MJ. The diversity of Keratins. *Comp Biochem Physiol* 1974; 47B:339-49.

Goldblum RW, Derby S, Lener AB. The metal content of skin, nails and hair. *J Invest Dermatol* 1953; 20:13-18.

Goldstein JI, Newbury DE, Echlin P, Joy DC, Roming AD, Lyman CE, Fioro C, Lifshin E. Scanning electron microscopy and x-ray microanalysis. New York: 1992; Plenum Pres.

Gonella M, Guzzigoli G, Bartolini V, Betti G. The determination of whole blood magnesium concentration in uremias on chronic dialysis. *Nephron* 1981; 28: 88-89.

Gonella M. Plasma and tissue levels of magnesium in chronically hemodialyzed patients: effects of dialysate magnesium levels. *Nephron* 1983; 34: 141-145.

González- Gómez MR. Microanálisis por energía dispersiva de rayos X de células en cultivo. Estudio metodológico para microscopía electrónica de barrido. Tesis doctoral. Universidad de Granada, 1997.

Graham LA, Caesar JJ, Burgen ASV. Gastrointestinal absorption and excretion of Mg in man. *Metabolism* 1960; 9: 646-6. 59.

Griffith OW. Mammalian sulfur amino acid metabolism: An overview. *Methods Enzymol* 1987; 143:366 -376.

Guías de normas de actuación clínica de la Sociedad Española de Nefrología2005.<http://www.senefro.org/modules.php?name=subsection&idsubsection=9>. (Consultado el 10 de enero de 2006).

Gummer CL, Dawber RPR, Price V. Trichothiodystrophy: an electron histochemical study of the hair shaft. *Br J Dermatol* 1984; 110:439-449.

Gummer CL, Dawber RPR. Trichothiodystrophy: an ultrastructural study of the hair follicle. *Br J Dermatol* 1985; 113:273-280.

Gunther T. Mechanism of regulation of Mg²⁺ efflux and Mg²⁺ influx. *Miner Electrolyte Metab* 1993; 19: 259-265.

Hafner J. Skin changes in kidney diseases and in chronic kidney insufficiency. *Ther Umsch* 1995; Apr; 52(4):230-5.

Hakim RM, Lazarus JM. Initiation of dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:1319-1328.

Halban J, Spitzer MZ. On the increased growth of nails in the pregnancy. *Monatsschr Geburtshilfe Gynaekol* 1929; 82:25.

Hall TA, Gupta BL. EDS quantitation and application to biology. *Principies of Analytical Electron Microscopy* (ed. by Joy DC, Romir AD, Goldstein JI). 219-248. London: 1986, Plenum Publish.

Hambidge KM, Hambidge C, Jacobs M, Baum JD. Low levels of zinc in hair, anorexia, poor growth, and hypogeusia in children. *Pediatr Res* 1972; 6(12):868-74.

Hamlett L, Haragsim L. Quotidian hemodialysis and inflammation associated with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2007; 14(3):e35-42.

Hardwick LL, Jones MR, Brautbar N, Lee DB. Magnesium absorption: mechanisms and the influence of vitamin D, calcium and phosphate. *J Nutr* 1991; 121: 12-23.

Hashimoto K. Ultrastructure of the human toenail. Cell migration, keratinisation and formation of the intercellular cement. *Arch Dermatol Forsch* 1971; 240:1-22.

Hashimoto K. Ultrastructure of the human toenail. I. Proximal nail matrix. *J Invest Dermatol* 1971; 56:235-46.

Hashimoto K. Ultrastructure of the human toenail. II. Keratinization and formation of the marginal band. *J Ultrastruct Res* 1971; 36:391-410.

Hasteld JA, Smith JC. Plasma zinc in health and disease. *Lancet* 1970; 1:322-4.

Hayashi M. Factors involved in trace element metabolic abnormalities in hemodialysis patients. *Tokushima J Exp Med* 1990; 37(3-4):103-15.

Headley CM, Wall B. ESRD-associated cutaneous manifestations in a hemodialysis population. *Nephrol Nurs J* 2002; 29(6):525-7, 531-9; quiz 540-1.

Heaton FW. Magnesium relations with parathyroid hormone, calcitonin and bone. *Magnes Bull* 1981; 1: 67-72.

Heid HW, Moll I, Franke WW. Pattern of expression of trichocytic and epithelial cytokeratins in mammalian tissues. *Differentiation* 1988; 37: 215-30.

Hernández-Martín A. Avances biomoleculares en los trastornos epidérmicos hereditarios. *Actas Dermosifilograf* 2005; 96(4):203-216.

Holbrook K.A. Human epidermal embryogenesis. *Int J Dermatol* 1979; 18:329-56.

Holbrook KA, Wolf K. The structure and development of skin. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, editors. *Dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill; 1993.p. 97-145.

Hongpaisan J. Use of in vitro system for X-ray microanalysis in biomedical reseach. Doctoral Thesis. Upsala University. 1997.

Hosokawa S, Oyamaguchi A, Yoshida O. Trace elements and complications in patients undergoing chronic hemodialysis. *Nephron* 1990; 55(4):375-9.

Hulter HN, Peterson JC. Renal and systemic magnesium metabolism during chronic continous PTH infusion in normal subjects. *Metabolism* 1984; 33: 662-666.

Hutchinson AJ, Were AJ, Boulton HF, Mawer EB, Laing I, Gokal R. Hypercalcaemia, hypermagnesaemia, hyperphosphataemia and hyperaluminaemia in CAPD: Improvement in serum biochemistry by reduction in dialysate calcium and magnesium concentrations. *Nephron* 1996; 75: 52-58.

Ikizler TA, Hakim RM. Nutrition in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 50:343-357.

Informe ampliado del registro de diálisis y trasplante de la SEN presentado en el XXVII Congreso Nacional de la SEN, en Octubre de 2007 en Cádiz. <http://www.senefro.org/modules.php?name=subsection&idsection=7&idsubsection=128>. (Consultado el 1 de noviembre 2007).

Institute of Medicine (2004). Dietary Reference Intakes for water, potassium, sodium, chloride, and sulfate. Washington, DC: The National Academies Press, in press. <http://www.iom.edu/report.asp?id=18495>. (Consultado el 3 de marzo de 2007).

Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for water, potassium, sodium, chloride, and sulfate. Washington, DC: The National Academies Press, 2004 in press.

Jacobsen DW. Homocysteine targeting of plasma proteins in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; Mar;69(5):869-76.

Jarret A, Spearman RI. The histochemistry of human nail. *Arch Dermatol* 1966; 94:652-7.

Jervis RE, Kua BT, Hercz G. Hair trace elements in kidney dialysis patients by INAA. *Biol Trace Elem Res Fall* 1994; 43-45:335-42.

Johnson M, Schuster S. Determinants of nail thickness and length. *Br J Dermatol* 1994; 130:195-8.

K/DOQI Clinical Practise guidelines for Chronic Kidney Disease. Evaluation Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2003; 39 (Supl 1): S1-S266, 2002.

Kaisar MO, Wiggins KJ, Sturtevant JM, Hawley CM, Campbell SB, Isbel NM, Mudge DW, et al. A randomized controlled trial of fludrocortisone for the treatment of hyperkalemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(5):809-14.

Kajiyama H, Nojima Y, Mitsuhashi H, Ueki K, Tamura S, Sekihara T, Wakamatsu R, Yano S, Naruse T. Elevated levels of serum sulfite in patients with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(5):923-7.

Kamakura M. A study of the characteristics of trace elements in the hair of Japanese. Reference values and element patterns for determining normal levels. *Nippon Eiseigaku Zasshi*. 1983; 38(5):823-38.

Kao HF. Quantitation of calcium levels in the nails of psoriasis patients by energy dispersive X-ray microanalysis. *J Formos Med Asso* 1990; 89(5):363-5.

Kato N. Vertically growing ectopic nail. *J Cutan Pathol* 1992; 19(5):445-7.

Keshan Disease Research Group of the Chinese Academy of Medical Sciences. Epidemiologic studies on the etiologic relationship of selenium and Keshan disease. *Chin Med J (Engl)* 1979; 92(7):477-82.

Kim HJ, Han SW. Therapeutic approach to hyperkalemia. *Nephron* 2002; 92 Suppl 1:33-40.

Klahr S. Mechanisms of progression of chronic renal damage. *J Nephrol* 1999; J 12 Suppl 2:S53-62.

Knable AL Jr. Cutaneous nephrology. *Dermatol Clin* 2002; 20(3):513-21.

Kobayasi Y, Miyamoto M, Sugibayashi K, Morimoto Y. Enhancing effect of N-Acetyl-L-cysteine or 2-mercaptoethanol on the in vitro penetration of 5-fluouracil or tolnaftate through the human nail plate. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1998; 46:1797-802.

Kopito L, Mahmoodian A, Townley RRW, Khaw KT, Schwachman H. Studies in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1965; 272:504-9.

Kopple JD, Berg R, Houser H, Steinman TI, Teschan P. Nutritional status of patients with different levels of chronic renal insufficiency. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group. *Kidney Int Suppl* 1989; 27:S184-94.

Kopple JD, Coburn JW. Metabolic studies of low protein diets in uremia. II. Calcium, phosphorus and magnesium. *Medicine* 1973; 52: 597-607.

Kopple JD. National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(1 Suppl 2):S66-70.

Kovesdy CP, Regidor DL, Mehrotra R, Jing J, McAllister CJ, Greenland S, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Serum and dialysate potassium concentrations and survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(5): 999-1007. Epub 2007 Aug 16.

Kuhlmann MK. Management of hyperphosphatemia. *Hemodial Int* 2006; 10(4):338-45.

Kyriazis J, Glotsos J. Dialysate calcium concentration of ≤ 1.25 mmol/l: is it effective in suppressing uremic pruritus?. *Nephron*. 2000 84(1):85-6.

Landherr G, Braun-Falco O, Hofmann C, Plewig G, Galosi A. Growth of finger nails in psoriasis patients undergoing PUVA therapy. *Hautarzt* 1982; 33(4):210-3.

Lavker RM, Risse B, Brown H, Ginsburg D, Pearson J, Baker MS, Jensen PJ. Localization of plasminogen activator inhibitor type 2 (PAI-2) in hair and nail: implications for terminal differentiation. *J Invest Dermatol* 1998; 110:917-22.

Lech T. Lead, copper, zinc, and magnesium content in hair of children and young people with some neurological diseases. *Biol Trace Elem Res* 2002; 85(2):111-26.

Lee SH et al. Trace metals' abnormalities in hemodialysis patients: relationship with medications. *Artif Organs* 2000; 24(11):841-844.

Lemperle G, Schwarz M, Lemperle SM: Nail regeneration by elongation of the partially destroyed nail bed. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111:167-72.

Lenz T, Becker B, Bergner R. Potassium in renal disease. *Med Klin (Munich)* 2004; 99(7):355-61.

Levitt JI. Creatinine concentration of human fingernail and toenail clippings. Application in determining the duration of renal failure. *Ann Intern Med* 1966; 64:312-27.

Lewin K. The normal fingernail. *Br J Dermatol* 1965; 77:421.

Lewis BL, Montgomery H. The senile nail. *J Invest Dermatol* 1955; 24:11.

Lewis BL. Microscopic studies of fetal and mature nail and surrounding soft tissues. *AMA Arch Dermatol Syphil* 1954; 70:732.

Lewis BL. Microscopic studies of fetal and mature nail and surrounding soft tissues. *AMA Arch Dermatol Syphil* 1954; 70:733-47.

Li HK. Hair analysis using PIXE. Thesis. Dept. Nuclear Physics, Lund Institute of Technology, Lund, Sweden, 1983.

Locatelli F, Covic A, Chazot C, Leunissen K, Luño J, Yaqoob M. Optimal composition of the dialysate, with emphasis on its influence on blood pressure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(4):785-96.

Locatelli F; Del Vecchio L; Pozzoni P: The importance of early detection of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:S2-S7.

Loghman-Adham M. Safety of new phosphate binders for chronic renal failure. *Drug Saf* 2003; 26(15):1093-115.

López Revuelta K y Cols. Informe de diálisis y trasplante correspondiente al año 2001 de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos. *Nefrología* 2004; Vol. XXIV. Número 1.

Lorenzo V, Torres A. Management of hyperphosphataemia in dialysis patients: role of phosphate binders in the elderly. *Drugs Aging* 2004; 21(3):153-65.

Lowenthal DT, Ruiz JF. Magnesium efficiency in the elderly. *Geriatric Urol Nephrol* 1995; 5: 105-111.

Lowenthal DT: Clinical pharmacology of magnesium chloride. En: Giles TD and Seeling MS (eds.). *The role of magnesium chloride therapy in clinical practice*. Oxford Health Care Inc. Clifton pp. 9-10, 1988.

Lugon JR. Uremic pruritus: a review. *Hemodial Int* 2005; Oct; 9(4):416-7.

MacPherson A, Bacso J. Relationship of hair calcium concentration to incidence of coronary heart disease. *Sci Total Environ* 2000; 255(1-3):11-9.

Mahler DJ, Scott AF, Walsh JR, Haynie G. A study of trace metals in fingernails and hair using neutron activation analysis. *J Nucl Med*. 1970; 11(12):739-42.

Mahler DJ, Walsh JR, Haynie GD. Magnesium, zinc and copper in dialysis patients. *Am J Clin Path* 1971; 56:17-23.

Mansouri K, Halsted JA, Gombos EA. Zinc, copper, magnesium and calcium in dialyzed and non dialyzed uremic patients. *Arch Intern Med* 1970;125: 88-93.

Martin SM. Cooper content of hair and nails of normal individuals and of patients with hepatolenticular degeneration. *Nature* 1964; 202:903-4.

Marumo F, Tsukamoto Y, Iwanami S, Kishimoto T, Yamagami S. Effects of hemofiltration and hemodialysis on contents of trace elements in hair, nails and plasma of patients with chronic renal failure. *Proc Clin Dial Transplant Forum* 1979; 9:160-4.

Marumo F, Tsukamoto Y, Iwanami S, Kishimoto T, Yamagami S. Trace element concentrations in hair, fingernails and plasma of patients with chronic renal failure on hemodialysis and hemofiltration. *Nephron* 1984; 38(4):267-72.

Mastella G, Mantovanelli S, Buffatti GA. Hair sodium, potassium and chloride content in normal conditions and in Mucoviscidosis. *Minerva Pediatr*. 1970; 22(3):139-48.

Matsuo H, Nakamura K, Nishida A, Kubo K, Nakagawa R, Yukiharu S. A case of hypermagnesemia accompanied by a magnesium laxative in a hemodialysis patient. *Nephron* 1995; 71:477-478.

Mazuryk HA, Brodtkin RH. Cutaneous clues to renal disease. *Cutis* 1991; Apr; 47(4):241-8.

Merigoux C, Briki F, Sarrot-Reynauld F, Salome M, Fayard B, Susini J, Doucet J. Evidence for various calcium sites in human hair shaft revealed by sub-micrometer X-ray fluorescent. *Biochim Biophys Acta* 2003;1619(1):53-8.

Mikasa H, Suzuki Y, Fujii N, Nishiyama K. Adsorption and elution of metals on hair. *Biol Trace Elem Res* 1988; 16(1):59-66.

Mitch WE, Maroni BJ. Nutritional considerations and the indications for dialysis. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:185-189.

Mitch WE. Dietary protein restriction in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1991; 40:326-341.

Moll I, Moll R. Merkel cells in ontogenesis of human nail. *Arch Dermatol Res* 1993; 285:366-71.

Momose A, Kudo S, Sato M, Saito H, Nagai K, Katabira Y, Funyu T. Calcium ions are abnormally distributed in the skin of haemodialysis patients with uraemic pruritus. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(8):2061-6. Epub 2004 Jun 8.

Montoliu J. *Metabolismo electrolítico y equilibrio ácido-base. Fisiopatología, clínica y tratamiento.* Mosby/Doyma 1994.

Morgan AJ. X-ray microanalysis in electron microscopy for biologist. *Royal Microscopical Society: handbook 5,1985.* Oxford University Press Oxford.

Morton CA, Lafferty M, Hau C, Henderson I, Jones M, Lowe JG. Pruritus and skin hydration during dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(10):2031-6. Comment in: *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(8):1769-70.

Mountokalakis TD, Viriakis CE, Singhellakis PN, Alevizaki CC, Ikos DC. Magnesium absorption in CRF. *Gastroenterology* 1981; 80: 632-635.

Murphy M, Reaich D, Pai P, Finn P, Carmichael A.J. Ensayo doble ciego, controlado por placebo y aleatorio del Ondansetron para el tratamiento del prurito renal. *Br. J. Dermatol* 2003; 148:314-317.

Musso CG. Potassium metabolism in patients with chronic kidney disease (CKD), Part I: patients not on dialysis (stages 3-4). *Int Urol Nephrol* 2004; 36(3):465-8.

Musso CG. Potassium metabolism in patients with chronic kidney disease. Part II: patients on dialysis (stage 5). *Int Urol Nephrol* 2004; 36(3):469-72.

NAC: Normas de actuación clínica en nefrología. Tratamiento sustitutivo de la insuficiencia renal. Tema 26. Hemodiálisis 2. Osteodistrofia renal. En [http://: www.senefro.org](http://www.senefro.org). (Consultado el 12 de febrero de 2007).

Nair KS, Holdaway IM, Evans MC, Cameron AD. Influence of Mg on the secretion and action of parathyroid hormone. *J Endocrinol Invest* 1979; 2: 267-270.

Nanovic L. Electrolytes and fluid management in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Nutr Clin Pract* 2005; 20(2):192-201.

Narita I, Alchi B, Omori K, Sato F, Ajiro J, Saga D, Kondo D, Skatsume M, Maruyama S, Kazama JJ, Akazawa K, Gejyo F. Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006 May; 69(9):1626-32.

National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2003; 2002, 39(Suppl 1): S1-S266.

Navarro JF, Macía ML, Gallego E, Méndez ML, Chahin J, García-Nieto V, García JJ. Serum magnesium concentration and PTH levels. Is long-term chronic hypermagnesemia a risk factor for adynamic bone disease? *Scan J Urol Nephrol* 1997; 31: 275-280.

Navarro JF, Mora C, García J, Macía M, Gallego E, Chahin J, Méndez MI, Rivero A. Hypermagnesemia in CAPD. Relationship with parathyroid hormone levels. *Perit Dial Int* 1998; 18: 77-80.

Navarro JF, Mora C. Magnesio en la insuficiencia renal crónica y diálisis. *Nefrología*. Vol. XVIII. Pp 375-379. Núm. 5. 1998.

Neufeld DA, Zhao W. Bone regrowth after digit tip amputation in mice is equivalent in adults and neonates. *Wound Repair Regen* 1995; 3(4):461-6.

Nilsson P, Johansson SG, Danielson EG. Magnesium studies in hemodialysis patients before and after treatment with low dialysate magnesium. *Nephrol* 1984; 37: 25-29.

Nordal EJ, Os I. Uremic pruritus pathogenesis and treatment. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2007; 127(9):1201-3.

Norton LA. Incorporation of thymidine-methyl-H3 and glycine-2-H3 in the nail matrix and bed of humans. *J Invest Dermatol* 1971; 56(1):61-8.

Nowak B. Occurrence of heavy metals, sodium, calcium and potassium in human hair, teeth and nails. *Biol Trace Element Res* 1996 ; 52(1):11-22.

Nunnelley LL, Smythe WR, Alfrey AC, Ibels LS. Uremic hyperstannum: elevated tissue tin levels associated with uremia. *J Lab Clin Med*. 1978; 91(1):72-5.

Oh MS, Levison SP, Carroll HJ. Content and distribution of water and electrolytes in maintenance hemodialysis. *Nephron*. 1975; 14(6):421-32.

O'Keefe EJ, Hamilton EH, Lee S-C, Steiner P. Trichohyalin: a structural protein of hair, tongue, nail and epidermis. *J Invest Dermatol* 1993; 101: 65S-71S.

Oda H. Functions of sulfur-containing amino acids in lipid metabolism. *J Nutr* 2006;136(6 Suppl):1666S-1669S.

Ogura R, Knox JM, Griffin AC, Kusushara M. The concentration of sulphhydryl and disulfide in human epidermis, hair and nail. *J Invest Dermatol* 1962; 38:69-75.

Orentreich N, Markofsky J, Vogelmann JH. The effect of aging on the rate of linear nail growth. *J Invest Dermatol* 1979; 73(1):126-30.

Orland GF. Structure of the skin. En Goldsmith LA (ed). *Biochemistry and Physiology of the skin*. New York, Oxford, Oxford University Press, 1983; 1:3-63.

Park TH, Park CH, Ha SK, Lee SH, Song KS, Lee HY, Han DS. Dry skin (xerosis) in patients undergoing maintenance haemodialysis: the role of decreased sweating of the eccrine sweat gland. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(12):2269-73.

Passwater RA, Cranton EM. Trace elements, hair analysis and nutrition. Keats Publishing, INC., New Canaan, CT: 1983, pp 385.

Pautard FGE. Mineralization of keratin and its comparison with enamel matrix. *Nature* 1963; 199:531-40.

Pavlidakey GP, Hashimoto K, Blum D. Yellow nail syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11(3): 509-12.

Pinkus F. The development of the integument. En: Kleibell F, Mali F, eds. *Manual of human embryology*. Philadelphia: Lippincott Ed, 1910.

Poirier J. Cuadernos de Histología. Madrid, 1ª ed, Marban. Vol. 3. 1985: 550-554.

Polaschegg HD, Levin NW. Hemodialysis machines and monitors. En: Jacobs C, Kjellstrand K, Koch KM, Winchester JF, eds. *Replacement of renal function by dialysis*, 4.ª ed. Kluwer: Academic Publishers, 1996; 333-379.

Pozzoni P, Di Filippo S, Pontoriero G, Locatelli F. Effectiveness of sodium and conductivity kinetic models in predicting end-dialysis plasma water sodium concentration: preliminary results of a single-center experience. *Hemodial Int* 2007; 11(2):169-77.

Quamme GA, de Rouffignac C. Transport of magnesium in renal epithelial cells. En: Birch NJ (ed.). *Magnesium and the cell*. Academic, pp. 235-262. London 1993.

Quamme GA, Dirks JH: Magnesium metabolism. En: Maxwell MH, Kleeman CR, Narins RD (eds.). Disorders of fluid and electrolyte metabolism. McGraw Hill, pp. 297-316. New York, 1987.

Quamme GA: Renal magnesium handling: New insights in understanding old problems. *Kidney Int* 1997; 52: 1180-1195.

Qunibi WY. Consequences of hyperphosphatemia in patients with end-stage renal disease (ESRD). *Kidney Int Suppl* 2004;(90):S8-S12.

Rapini RP, Herbert AA; Drucker CR. Acquired perforating dermatosis. Evidence for combined transepidermal elimination of both collagen and elastic fibers. *Arch Dermatol* 1989; 125:1074-1078.

Ritz E. The clinical management of hyperphosphatemia. *J Nephrol* 2005; 18(3):221-8.

Roberts S.O.B., Weismann K. La piel en las enfermedades sistémicas. En: Tratado de Dermatología. Rook A et al 1989 Ed Doyma, S.A. Barcelona. pp. 2541- 2576.

Robertson KE, Mueller BA. Uremic pruritus. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53(18):2159-70; quiz 2215-6. Erratum in: *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53(20):2523.

Robinson-Bostom L, DiGiovanna JJ. Cutaneous manifestations of end-stage renal disease. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43(6):975-86; quiz 987-90.

Rodrigo E. Medida de la función renal. Evaluación del cociente microalbumina/creatinina. Valor de la tira reactiva y del examen del sedimento urinario. Indicaciones para solicitar ecografía renal. *Nefrología* 2004; 24, S6. 35-46.

Rodríguez-Benot A, Martín-Malo A. Aspectos técnicos de la hemodiálisis, hemodiafiltración y hemofiltración. En: Hernando L, Aljama P, Arias M, Caramelo C, Egido J, Lamas S, eds. *Nefrología clínica*. Editorial Médica Panamericana, 1997; 626-631.

Roomans G, Forslind B. Cooper in green hair. Investigation by electron probe ray microanalysis. *Ultrastruct Pathol* 1980; 1:301-307.

Roomans GM, Forslind B. *Ultrastruct Pathol*. Copper in green hair: a quantitative investigation by electron probe X-ray microanalysis 1980; 1(3):301-7.

Roomans GM. Application of X-ray microanalysis to the study of cell physiology in cells attached to biomaterials. *Eur Cell Mater* 2002b; 3, 1-8.

Roomans GM. Introduction to X-ray microanalysis in biology. *J Electron Microsc Techn* 1988a; 9, 19-44.

Roomans GM. Quantitative electron probe X-ray microanalysis of biological specimens. *Scanning Electron Microsc* 1981; 11: 345-356.

Roomans GM. X-ray microanalysis. In *Biophysical electron microscopy*. (ed. P.W. Hawkes and U. Valdrè), 1990; pp 347-412. London: Academic Press.

Rudolph H, Alfrey AC, Smythe WR. Muscle and serum trace element profile in uremia. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1973;19:456-65.

Sabbioni E, Pietra R, Ubertalli L, Berlin A, Speziali M, Brancaccio D, Barbesti S. Salts as a source of metals in dialysis fluids: an assessment study by means of neutron activation analysis. *Sci Total Environ* 1989; 84:13-23.

Saha H, Harmoinen A, Pietilä K, Mörsky P, Pasternak A. Measurement of serum ionized versus total levels on magnesium and calcium in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1996; 46: 326- 331.

Sanz Guajardo D, Botella J. Tratamiento de la insuficiencia renal crónica con hemodiálisis. En: Llach F, Valderrábano F, eds. *Insuficiencia renal crónica, diálisis y trasplante*. Madrid: Norma, 1990; 521-579.

Sanz Moreno C. Técnicas de hemodiálisis. En: Lorenzo V, Torres A, Hernández D, Ayús JC, eds. *Manual de nefrología clínica, diálisis y trasplante renal*. Madrid: Harcourt Brace, 1997; 447-460.

Saray Y, Seckin D, Gulec AT, Akgun S, Haberal M. Nail disorders in hemodialysis patients and renal transplant recipients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(2):197-202.

Sayag J, Jancovici E. Physiologie de l'ongle. En: Meynadier J, ed. *Precis de physiologie cutanee*. Paris; Editions de la Porte Verte, 1980; 121.

Selin E, Teeyasoontranont V. Rubidium: a companion of potassium or an essential trace element of its own?. *Beitr Infusionsther* 1991; 27: 86-103.

Selye H. Calciphylaxis. *Med Welt* 1965; 24:1343.

Seta S, Sato H, Yoshino M, Miyasaka S. SEM/EDX analysis of inorganic elements in human scalp hairs with special reference to the variation with different locations on the head. *Scan Electron Microsc* 1982;(Pt 1):127-40.

Seta S, Sato H, Yoshino M. Quantitative investigation of sulphur and chlorine in human head hairs by energy dispersive X-ray microanalysis. *Scanning Electron Microscopy* 1979; (2): 193-201.

Sherman DS, Kass CL, Fish DN. Fludrocortisone for the treatment of heparin-induced hyperkalemia. *Ann Pharmacother* 2000; May;34(5):606-10.

Shih VE, Abroms IF, Johnson JL, Carney M, Mandell R, Robb RM, Cloherty JP, Rajagopalan KV. Sulfite oxidase deficiency: Biochemical and clinical investigations of a hereditary metabolic disorder in sulfur metabolism. *N Engl J Med* 1977; 297:1022 -1028.

Sibinga MS. Observations on growth of fingernails in health and disease. *Pediatrics* 1959; 24(2):225-33.

Simai F, Martín JC, Bellido J, Arzua D, Mena FJ, González I. Prevalencia de la enfermedad renal crónica leve y moderada en la población general. *Nefrología* 2004; 24:329-337.

Sinclair RD, Wojnarowska F, Leigh IM, Dawber RP. The basement zone of the nail. *Br J Dermatol* 1994; 131:499-505.

Slatopolsky E, Klahr F. Disorders of calcium, magnesium and phosphorus metabolism. Eb: Schrier RW, Gottschalck CW (eds.). Diseases of the kidney. Little Brown & Co, pp. 2902-2920. Boston 1988.

Smack DP, Korge BP, James WD. Keratin and keratinitation. J Am Acad Dermatol 1994; 30:85-102.

Smythe WR, Alfrey AC, Craswell PW, Crouch CA, Ibels LS, Kubo H, Nunnelley LL, Rudolph H. Trace element abnormalities in chronic uremia. Ann Intern Med. 1982; 96(3):302-10.

Solazábal CA. Monitores, dializadores y líquidos de diálisis. En: Lorenzo V, Torres A, Hernández D, Ayús JC, eds. Manual ronco de nefrología clínica, diálisis y trasplante renal. Madrid: Harcourt Brace, 1998; 387-400.

Song JH, Park GH, Lee SY, Lee SW, Lee SW, Kim MJ. Effect of sodium balance and the combination of ultrafiltration profile during sodium profiling hemodialysis on the maintenance of the quality of dialysis and sodium and fluid balances. J Am Soc Nephrol 2005;16(1):237-46. Epub 2004 Nov 24.

Soubassi LP, Papadakis ED, Theodoropoulos IK, Poulos GD, Chaniotis D, Tsapakidis IP, Zerefos SN, Douli M, Chiras TCh, Kouvelis A, Daglas GK, Soubassi SP, Valis DN, Zerefos NS. Incidence and risk factors of coronary artery disease in patients on chronic hemodialysis. Int J Artif Organs 2007; 30(3):253-7.

Speich M, Bousquet B, Nicolas G: Reference values for ionized, complexed and protein-bound plasma magnesium in men and women. Clin Chem 1981; 27: 246-248.

Spencer H, Lesniak M, Gatza CA, Osis D, Lender M. Magnesium absorption and metabolism in patients with chronic renal failure and in patients with normal renal function. Gastroenterology 1980; 79: 26-34.

Spencer H, Osis D. Studies of magnesium metabolism in man. Magnesium 1988; 7: 271-280.

Statham PJ, Pawley JB. A new method for particle X-ray microanalysis on peak to background measurements. Scanning Electron Microsc 1978; 1: 469-478.

Stein G, Anke M, Fünfstück R, Schneider HJ. The effect of chronic renal insufficiency with and without dialysis therapy on the manganese content of various human organs. *Z Gesamte Inn Med* 1979; Nov 1; 34(21):648-51.

Stengel B, Billon S, van Dijk PCV, Pager KJ, Dekker FW, Simpson K. on behalf of the ERA-EDTA Registry Comité: trends in the incidence of renal replacement therapy for endstage renal disease in Europe, 1990-1999. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1824-1833.

Stocklassa B, Aransay-Vitores M, Nilsson G, Wielgel D, Forslid B. The elemental content of human hair fibres. Quantitative fluorescent X-ray analysis of single hair fibres from a normal caucasian population using a new method for trace element analysis in small samples. Accepted for publication in *Scanning Microscopy* 1993.

Stocklassa B, Karlsson C, Nilsson G, Forslind B. X-ray fluorescence analysis shows elemental distributions within the root and the virgin segment of the hair fibre. Presentation at the annual SEM Inc Meeting in Los Angeles May 1993.

Stocklassa B, Aransay-Vitores M, Nilsson G, Karlsson C, Wiegleb D, Forslind B. Evaluation of a new X-ray fluorescent analysis technique for the creation of a Nordic hair database: elemental distributions within the root and the virgin segment of hair fibers. *J Cosmet Sci* 2001; 52(5):297-311.

Sturtevant JM, Hawley CM, Reiger K, Johnson DW, Campbell SB, Burke JR, Bofinger A, Isbel NM. Efficacy and side-effect profile of sevelamer hydrochloride used in combination with conventional phosphate binders. *Nephrology (Carlton)*. 2004; 9(6):406-13.

Sukumar A, Subramanian R. Relative element levels in the paired samples of scalp hair and fingernails of patients from New Delhi. *Sci Total Environ* 2007; 372(2-3):474-9. Epub 2006 Nov 30.

Suliman ME, Anderstam B, Lindholm B, Bergström J. Total, free, and protein-bound sulphur amino acids in uremic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(11):2332-8.

Suliman ME, Bárány P, Divino Filho JC, Qureshi AR, Stenvinkel P, Heimbürger O, Anderstam B, Lindholm B, Bergström J. Influence of nutritional status on plasma and erythrocyte sulphur amino acids, sulph-hydryls, and inorganic sulphate in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1050-1056.

Suliman ME, Stenvinkel P, Bárány P, Rashid Qureshi A, Lindholm B. Hyperhomocysteinemia, malnutrition, and inflammation in ESRD patients. *Semin Nephrol* 2006; 26(1):14-9.

Sutton R, Dashae K. Magnesium balance and metabolism. En: Jacobson HR, Stirker GE, Klahr S (eds.). *The principles and practice of nephrology*. B. C. Decker Inc., pp. 136-139. Philadelphia 1991.

Takeda E, Yamamoto H, Nishida Y, Sato T, Sawada N, Taketani Y. Phosphate restriction in diet therapy. *Contrib Nephrol* 2007; 155: 113-24.

Taylor CR, Stern RS, Leyden JJ, Gilchrest BA. Photoaging/photodamage and photoprotection. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 1-15.

Teruel JL, Sabater J, Galeano C, Rivera M, Merino JL, Fernández Lucas M, Marcén R, Ortuño J. The Cockcroft-Gault equation is better than MDRD equation to estimate the glomerular filtration rate in patients with advanced chronic renal failure. *Nefrología* 2007; 27(3):313-9.

Thein H, Haloob I, Marshall MR. Associations of a facility level decrease in dialysate sodium concentration with blood pressure and interdialytic weight gain. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(9):2630-9. Epub 2007 May 17.

Thomson NM, Stevens BJ, Humphery TJ, Atkins RC. Comparison of trace elements in peritoneal dialysis, hemodialysis, and uremia. *Kidney Int.* 1983; 23(1):9-14.

Tsukamoto Y, Iwanami S, Marumo F. Study of trace elements in patients with chronic renal failure by neutron activation analysis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1979; 16:665-7.

Udayakumar P, Balasubramanian S, Ramalingam KS, Lakshmi C, Srinivas CR, Mathew AC. Cutaneous manifestations in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006; 72(2):119-25.

Ulrich H, Landthaler M, Hohenleutner U. Dialysis associated skin changes. *Hautarzt* 2004; 55(5):485-95; quiz 496.

United States Renal Data System: Excerpts from the 2000 US Renal Data System Annual Data Report: Atlas of end Stage Renal Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:S1-S279.

Van Guldener C, Stam F, Stehouwer CD. Hyperhomocysteinaemia in chronic kidney disease: focus on transmethylation. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43(10):1026-3.

Van Guldener C. Why is homocysteine elevated in renal failure and what can be expected from homocysteine-lowering?. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(5):1161-6. Epub 2006 Feb 20.

Van Stone JC, Daugirdas JT. Hemodialysis: physiological principles. En: Daugirdas JT, Ing TS, eds. *Handbook of dialysis*, 2.^a ed. Little Brown, 1994; 13-30.

Vance DE, Ehmann WD, Markesbery WR. Trace element content in fingernails and hair of a nonindustrialized US control population. *Biol Trace Elem Res* 1988; 17:109-21.

Vanholder R, Cornelis R, Dhondt A, Lameire N. The role of trace elements in uraemic toxicity. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 Suppl 2:2.

Velasco JA, Fernández López E, Yuste Chaves M. Manifestaciones cutáneas en pacientes hemodializados por insuficiencia renal crónica. *Piel* 1987; 3: 137-142.

Wada O. *Metals and man*. Asakurashoten, Tokio, 1986, pp.320.

Wallaeys B, Cornelis R, Mees L, Lameire N. Trace elements in serum, packed cells, and dialysate of CAPD patients. *Kidney Int*; 1986; 30(4):599-604.

Walters KA, Flynn GL, Marvel JR. Physicochemical characterization of the human nail plate permeabilities. *J Invest Dermatol* 1981; 76:76-9.

Warley A. X-ray microanalysis for biologist. En: *Practical methods in electron microscopy*. (Ed. A.M. Glauert, Series editor) 1997; vol. 16. London: Portland Press.

Willis MR, Brown CS, Bertholf RL, Ross R, Savory J. Serum and lymphocyte, aluminium and nickel in chronic renal failure. *Clin Chim Acta* 1985; 145:193-6.

Yosipovitch G, Reis J, Tur E, Sprecher E, Yarnitsky D, Boner G. Sweat secretion, stratum corneum hydration, small nerve function and pruritus in patients with advanced chronic renal failure. *Br J Dermatol* 1995; 133(4):561-4.

Zaias N. Embryology of the human nail. *Arch Dermatol* 1963; 87:37-53.

Zaias N. The movement of the nail bed. *J Invest Dermatol* 1967 Apr; 48(4): 402-3.

Zaias N, Alvarez J. The formation of the nail plate. An autoradiographic study in squirrel monkeys. *J Invest Dermatol* 1968; 51:120-6.

Zaias N. *The nail in health and disease*. Lancaster; MTP Press, 1980.

Zeegers MP, Goldbohn RA, Bode P, van den Brandt PA. Prediagnostic toenail selenium and risk of bladder cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:1292-7.

Zevin D, Weinstein T, Levi J, Djaldetti M. X-ray microanalysis of the fingernails of uremic patients treated by hemodialysis. *Clin Nephrol* 1991; 36(6):302-4.

Zima T, Mestek O, Nemecek K, Bartova V, Fialova J, Tesar V, Suchanek M. Trace elements in hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Blood Purif* 1998; 16(5):253-60.

Zima T, Tesar V, Mestek O, Nemecek K. Trace elements in end-stage renal disease. 1. Methodological aspects and the influence of water treatment and dialysis equipment. *Blood Purif* 1999; 17(4):182-6.

Zima T, Tesar V, Mestek O, Nemecek K. Trace elements in end-stage renal disease. 2. Clinical implication of trace elements. *Blood Purif* 1999; 17(4):187-98.

Zofkova I, Kancheva RL: The relationship between magnesium and calciotropic hormones. *Magnes Res* 1995; 8: 77-84.

Zook EG. Anatomy and physiology of the perionychium. *Hand Clin* 2002; 18:553-9.

Zucker I, Yosipovitch G, David M, Gafter U, Boner G. Prevalence and characterization of uremic pruritus in patients undergoing hemodialysis: Uremic pruritus is still a major problem for patients with end-stage renal disease. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(5):842-3.

Zumkly H, Bertram HP, Lison A, Knoll O, Losse H. Aluminium, zinc, and copper concentrations in plasma in chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol* 1979; 12: 18-21.