

UNIVERSIDAD DE GRANADA

DEPARTAMENTO DE ENFERMERÍA

**VALORACIÓN DE LA PATOLOGÍA ÓSEA DEL
PACIENTE RENAL A TRAVÉS DEL ESTUDIO DE LA
DENSIDAD MINERAL ÓSEA**



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**

TESIS DOCTORAL

Francisco Javier Gutiérrez Barrera

Granada, 2023

Dirigida por: Rafael Fernández Castillo

Programa de Doctorado: Medicina Clínica y Salud Pública

Línea de investigación: Investigación Clínica en Enfermería,

Fisioterapia y Terapia Ocupacional

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Francisco Javier Gutiérrez Barrera
ISBN: 978-84-1195-106-7
URI: <https://hdl.handle.net/10481/85754>

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	3
1. OSTEODISTROFIA RENAL.....	5
1.1 Evolución del concepto de osteodistrofia renal. Concepto actual.	5
1.2 Clasificación	7
1.3 Remodelado óseo normal	8
1.4 Remodelado óseo en la insuficiencia renal	10
2. ETIOPATOGENIA.....	12
2.1 Enfermedad ósea de alto remodelado	12
2.1.1 Trastornos del equilibrio del calcio.....	13
2.1.2 Trastorno del metabolismo del fósforo.....	15
2.1.3 Trastorno del metabolismo de la vitamina D.....	16
2.1.4 Trastorno del metabolismo de la hormona paratiroidea (PTH)	17
2.1.5 Trastorno del metabolismo de la calcitonina	18
2.2 Enfermedad ósea de bajo remodelado	19
2.2.1 Producto fosfocálcico.....	21
2.2.2 Osteopatía alumínica.....	21
2.2.3 Osteopatía adinámica no alumínica. PTH y otros factores	22
2.2.4 Manifestaciones de mineralización ósea anormal	24
2.2.5 Acidosis metabólica	24
2.3 Enfermedad ósea mixta	25
2.4 Calcificaciones vasculares y de tejidos blandos	26
3. MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL METABOLISMO ÓSEO.....	29
3.1 Marcadores de la formación ósea.....	30
3.2 Marcadores de la resorción ósea	31
4. HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN.....	33
5. OBJETIVOS.....	34

6. METODOLOGÍA	35
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	38
8. CONCLUSIONES.....	71
9. BIBLIOGRAFÍA.....	73
10. ANEXOS	90

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un verdadero problema de salud pública a nivel mundial, con una alta prevalencia que aumenta a medida que envejece la población ⁽¹⁾ (el 22% en mayores de 64 años y el 40% en mayores de 80 años) ⁽²⁾. Además, la prevalencia de la ERC está creciendo mundialmente debido al aumento de otras patologías crónicas asociadas como la diabetes tipo 2, la obesidad, la hipertensión arterial y la arterioesclerosis ⁽³⁾, presentado alto riesgo de mortalidad y elevados costos ⁽²⁾. En la última década, más de 25 estudios epidemiológicos han investigado la prevalencia de la ERC en todo el mundo, dando lugar a una prevalencia media del 7,2% ⁽³⁾.

En España, según los resultados del estudio EPIRCE (Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España), diseñado para conocer la prevalencia de la ERC en nuestro país y promovido por la Sociedad Española de Nefrología (SEN), se estimó que aproximadamente el 10% de la población adulta sufría de algún grado de ERC, siendo del 6,8% para los estadios 3-5 aunque existían diferencias importantes con la edad (3,3% entre 40 y 64 años y 21,4% para los mayores de 64 años) ⁽³⁾.

En el año 2002, la National Kidney Foundation norteamericana publicó las guías K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative), en las que se estableció la definición actual de ERC, la clasificación en grados y los métodos básicos de evaluación, como son la estimación de la función renal mediante ecuaciones para el cálculo del filtrado glomerular (FG) basadas en la determinación de la creatinina sérica y la evaluación de la albuminuria determinada en una muestra aislada de orina ^(2,4).

Todas las guías posteriores, incluyendo las guías KDIGO 2012 (Kidney Disease Improving Global Outcomes) publicadas en 2013 han confirmado la definición de ERC como la presencia de alteraciones en la estructura o función renal durante al menos tres meses y con implicaciones para la salud. Los criterios diagnósticos de ERC serán los denominados marcadores de daño renal o la reducción del FG por debajo de 60 ml/min/1,73 m² ^(4,5).

Tras la confirmación diagnóstica, la ERC se clasificará según las categorías de FG y albuminuria y según la etiología. Con respecto a la clasificación, las guías KDIGO 2012 han propuesto una clasificación pronóstica de la ERC basada en estadios de FG (G1 a G5), subdividiendo el estadio 3, a su vez, en 3a y 3b, debido al mayor riesgo

cardiovascular y mortalidad del 3b respecto al 3a y por albuminuria, con tres categorías según su intensidad A1-A2-A3 ^(2,4).

Clasificación de la ERC según las guías KDIGO 2012 ⁽⁴⁾

KDIGO 2012			Albuminuria		
			Categorías, descripción y rangos		
Filtrado glomerular Categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73 m ²)			A1	A2	A3
			Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
			< 30 mg/g ^a	30-300 mg/g ^a	> 300 mg/g ^a
G1	Normal o elevado	≥ 90			
G2	Ligeramente disminuido	60-89			
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59			
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44			
G4	Gravemente disminuido	15-29			
G5	Fallo renal	< 15			

La progresión de la ERC se asocia con una serie de complicaciones de salud graves, siendo una de las complicaciones más importantes y difíciles de manejar el trastorno del metabolismo mineral y óseo, ya que este grupo de alteraciones no afecta solo a la salud del hueso, también se asocia a mayor deterioro de la función renal y a un aumento de la mortalidad general, especialmente de origen cardiovascular ⁽¹⁾.

La osteoporosis (OP) es una causa frecuente de fracturas en la población general, sin embargo, en los pacientes con ERC las alteraciones en el metabolismo mineral aumentan aún más el riesgo de fracturas ⁽⁶⁾. Asimismo, ambas empeoran con el envejecimiento de la población, condicionando un incremento exponencial en la incidencia de fracturas y sus consecuencias ⁽⁷⁾. Este aumento progresivo de la incidencia con la edad en todas las etapas de la ERC sugiere que otros factores, quizás los comunes al envejecimiento avanzado también influyen ⁽⁸⁾.

Por tanto, cada día es mayor la evidencia de que el paciente con ERC presenta un riesgo de fractura y mortalidad asociada más elevado que la población general, probablemente porque las propiedades mecánicas del hueso están adicionalmente afectadas por factores urémicos intrínsecos específicos de la ERC. Por ello se ha descrito el nuevo concepto de osteoporosis urémica, que enfatiza la existencia de una relación particularmente compleja entre densidad mineral ósea (DMO), riesgo de fractura y mortalidad en el paciente con

ERC, dado que estos pacientes están también expuestos a la osteoporosis clásica relacionada con la edad o sexo incluso antes del diagnóstico de ERC ⁽⁹⁾, coexistiendo de esta forma OP urémica y las alteraciones clásicas de la ERC (la llamada osteodistrofia renal) ⁽⁶⁾.

Hemos descrito que la ERC y las alteraciones del metabolismo óseo-mineral (CKD-MBD) están también asociadas a un envejecimiento acelerado, pudiendo observar que, especialmente en estadios tempranos de ERC sin anomalías bioquímicas importantes de CKD-MBD, el riesgo de fractura podría estar más condicionado por la OP primaria (postmenopáusica o senil) que por la propia osteodistrofia renal (ODR) ⁽⁷⁾. Por ello, en las fracturas del paciente con ERC se debe tener en cuenta otros factores comunes con la población general y no solo las alteraciones del metabolismo mineral ⁽⁶⁾.

Todas estas alteraciones conducen a una constelación de lesiones óseas, donde los pacientes afectados manifiestan síntomas como dolor óseo, rotura de tendones musculares, prurito y alta incidencia de fracturas, así como una importante predisposición a la calcificación cardiovascular con altas tasas de morbilidad y mortalidad asociadas ⁽¹⁰⁾.

1. OSTEODISTROFIA RENAL

1.1 Evolución del concepto de osteodistrofia renal. Concepto actual.

La osteodistrofia renal es el término que tradicionalmente se ha utilizado para describir las anomalías en la morfología ósea que se desarrollan en la enfermedad renal crónica. Históricamente, la definición, evaluación y clasificación de las alteraciones minerales y la enfermedad ósea en la enfermedad renal crónica debían incluir tres componentes clínicos: biomarcadores séricos, imágenes no invasivas y anomalías óseas. Desafortunadamente, años atrás no existía una definición clara de osteodistrofia renal que incorporara todos estos componentes de los trastornos en el metabolismo mineral y óseo que se encuentran en la enfermedad renal crónica ^(10,11).

Fue en el año 2003 en la Conferencia de Controversias de la National Kidney Foundation sobre el metabolismo mineral y la enfermedad ósea en la enfermedad renal crónica, donde se propuso la siguiente definición de osteodistrofia renal: una constelación de trastornos óseos presentes o exacerbados por la enfermedad renal crónica que conducen a fracturas y fragilidad ósea, metabolismo mineral anormal y manifestaciones extraesqueléticas. Sin

embargo, esta definición que incorpora los elementos relevantes de anomalías minerales y óseas y calcificación de tejidos blandos no logró la aceptación mundial ^(10,11).

La ausencia de una definición y un diagnóstico generalmente aceptados de la osteodistrofia renal hizo evidente la necesidad de un consenso internacional, convirtiéndose así en un tema prioritario a abordar. Una de las iniciativas adoptadas por la Junta Directiva de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) fue proponer una serie de conferencias de controversias internacionales donde se trataría sobre temas controvertidos de relevancia clínica ^(10,11).

La segunda Conferencia de Controversias de KDIGO sobre Definición, Evaluación y Clasificación de la Osteodistrofia Renal celebrada en septiembre de 2005 en Madrid, tenía el objetivo de adoptar una definición clara y un esquema de clasificación mejorado basado en parámetros clínicos fácilmente disponibles y que a su vez mejorara en gran medida la investigación futura y el desarrollo e implementación de guías de práctica clínica basadas en evidencia para el manejo de anomalías minerales y óseas en la enfermedad renal crónica ^(10,11).

La principal conclusión a la que se llegó en dicha conferencia fue que debía reconsiderarse la nomenclatura descriptiva actual de este proceso fisiopatológico ya que la definición tradicional de osteodistrofia renal no describía completamente la patología ósea subyacente ni reflejaba el espectro completo de síntomas asociados con los trastornos minerales y óseos en la enfermedad renal crónica. Se recomendó, por tanto, que el termino osteodistrofia renal se utilizase exclusivamente para definir la patología ósea asociada a la enfermedad renal crónica. Las numerosas anomalías clínicas, bioquímicas y de imagen que hasta ahora se habían identificado como correlativas a la osteodistrofia renal debían definirse más ampliamente como una entidad o síndrome clínico que se denominaría enfermedad renal crónica-trastorno mineral y óseo ^(10,11).

Según la últimas actualizaciones del grupo de expertos de KDIGO, las alteraciones del metabolismo óseo y mineral asociadas a la enfermedad renal crónica, conocidas por sus siglas sajonas CKD-MBD se definen como un conjunto de trastornos sistémicos del metabolismo óseo y mineral debidos a la enfermedad renal crónica, que se traducen en una combinación de las siguientes manifestaciones ^(12,13,14): anomalías del metabolismo del calcio, fósforo, paratohormona (PTH) o vitamina D y de la osteodistrofia renal, es

decir, las anomalías de remodelado, mineralización, volumen, crecimiento lineal y solidez del esqueleto, y las calcificaciones vasculares o de otros tejidos blandos ^(13,14,15).

Actualmente la osteodistrofia renal es una de las múltiples complicaciones asociadas a la nefropatía crónica ^(13,14,15) y se considera que su término debería ser usado exclusivamente para definir las lesiones histológicas observadas en la biopsia ósea en pacientes con enfermedad renal crónica, siendo uno de los componentes del complejo CKD-MBD, y abarcando como ya hemos mencionado anteriormente, anormalidades en la tasa de recambio, mineralización y volumen óseo ^(9,13,14). Su expresión clínica más importante es la gran tendencia a la fractura ósea de los pacientes urémicos en comparación con la población general ⁽¹⁵⁾.

La osteodistrofia renal se acompaña de un gran número de perturbaciones del metabolismo mineral que incluyen concentraciones séricas anormales de calcio, fósforo, hormona paratiroidea (PTH), metabolitos de la vitamina D, fosfatasas alcalinas, factor 23 de crecimiento del fibroblasto (FGF-23), α -Klotho y esclerostinas. Todos estos parámetros biológicos representan factores de riesgo cardiovascular y de mortalidad global en los pacientes con nefropatía crónica ⁽¹⁵⁾.

1.2 Clasificación

Dependiendo de los aspectos histomorfométricos óseos, en la osteodistrofia renal se diferencian varias entidades patológicas, pudiendo subdividirse esquemáticamente en tres tipos importantes ⁽¹⁵⁾ que incluyen enfermedades de alto remodelado como la osteítis fibrosa (reflejo del hiperparatiroidismo secundario), de bajo remodelado (como la osteomalacia o la enfermedad ósea adinámica [EOA]) y las formas mixtas, entre otras ⁽⁹⁾:

- Osteítis fibrosa o fibroquística: es la forma más clásica de osteodistrofia renal ⁽¹⁶⁾ y la expresión ósea del hiperparatiroidismo secundario, caracterizada por un remodelado óseo aumentado ⁽¹⁵⁾, producto de una elevada resorción ósea secundaria, por un aumento tanto del número como de la actividad de los osteoclastos; ambos efectos son resultado de una elevada secreción de la hormona paratiroidea (PTH), la cual es perpetuada por la hipocalcemia y la hiperfosfatemia crónicas que presentan los pacientes con ERC ⁽¹⁶⁾. Puede aparecer en los estadios

precoces de la nefropatía crónica, pero para llegar a ver afectaciones óseas graves, la insuficiencia renal debe estar muy avanzada, incluso ser terminal ⁽¹⁵⁾;

- Osteomalacia: trastorno de baja remodelación ósea asociada a una mineralización ósea anormal secundaria a una actividad disminuida de los osteoblastos. En los pacientes con ERC existe una menor síntesis de calcitriol (forma activa de la vitamina D) a nivel renal, hormona esencial para los procesos de remodelación ósea que actúa potenciando la actividad osteoblástica y osteoclástica, y aumentando la absorción de calcio a nivel intestinal e inhibiendo la secreción de PTH. Otro factor importante en el desarrollo de la osteomalacia es la intoxicación por aluminio y otros metales pesados asociados al tratamiento de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal, los cuales actúan directamente disminuyendo la actividad de los osteoclastos y la diferenciación de los osteoblastos. La eliminación de la exposición al aluminio y la optimización de las actuales terapias de manejo de estos pacientes ha llevado a una disminución en este tipo de manifestaciones ⁽¹⁶⁾.
- Enfermedad ósea adinámica: trastorno de baja remodelación ósea asociado a una mineralización normal ⁽¹⁷⁾. Forma más frecuente en la actualidad, en particular en los pacientes dializados, su predominio y gravedad dependen sin embargo de la localización geográfica, del origen étnico y de otros factores. Se desarrolla fundamentalmente en caso de resistencia a la acción de la PTH o tras una supresión iatrogénica excesiva de esta hormona ⁽¹⁵⁾;
- ODR mixta: se trata de la coexistencia de una osteítis fibroquística y de una osteomalacia, de gravedad variable. Su prevalencia ha disminuido a lo largo de la última década. La osteomalacia pura es en la actualidad excepcional en los pacientes con nefropatía crónica ⁽¹⁵⁾.

1.3 Remodelado óseo normal

El esqueleto es un órgano de soporte, y en cuanto tal está expuesto a los procesos de deterioro que sufren todas las estructuras que tienen que resistir cargas mecánicas. Pero a diferencia de las estructuras de soporte inertes, el hueso es un órgano vivo, con capacidad para renovarse, y por tanto mantener sus condiciones de resistencia. Esta renovación tiene lugar de forma permanente, y ha recibido el nombre de remodelación ósea ⁽¹⁸⁾. La remodelación es un proceso continuo, homeostático y de restauración que reemplaza al

hueso viejo y dañado con material nuevo y saludable ⁽¹⁹⁾, mediante un acoplamiento espacial y temporal de las fases de resorción y formación ósea, lo que permite mantener la homeostasis del calcio óseo y preservar su integridad, debido a interacciones equilibradas entre diferentes células óseas, principalmente osteoblastos y osteoclastos ⁽²⁰⁾.

Las células osteoblásticas contribuyen al crecimiento óseo y se derivan del origen mesenquimatoso. Las células mesenquimales son células madre capaces de diferenciarse en una variedad de tipos de células como osteoblastos, condrocitos, miocitos y adipocitos. Las células de osteoclastos provocan la reabsorción ósea y se originan a partir de un linaje hematopoyético, que incluyen varios tipos de células sanguíneas del interior de la medula ósea ⁽²¹⁾. El proceso celular de remodelación se da en zonas óseas estrechamente delimitadas que son llamadas unidades multicelulares básicas (UMB) ⁽²⁰⁾ y comienza cuando los osteoblastos y las células precursoras de los osteoclastos se fusionan para formar una célula osteoclástica multinucleada ⁽²¹⁾.

La remodelación ósea consiste en una secuencia de cuatro eventos que permite mantener la fuerza ósea, concretamente la activación, reabsorción, formación y terminación ⁽²⁰⁾.

Activación → El inicio de la remodelación ósea se rige por dos tipos de estímulos: (I) los estímulos bioquímicos establecidos por la variación de la secreción hormonal y (II) los mecanismos establecidos por la carga mecánica aplicada al hueso. El estímulo mecánico es detectado por los osteocitos incrustados en la matriz ósea madura y traducido a información bioquímica que activa la UMB ⁽²⁰⁾. Estas células están involucradas en el proceso llamado mecanotransducción, donde las fuerzas mecánicas se convierten en señales bioquímicas ⁽²¹⁾. Las células del revestimiento óseo, que son osteoblastos inactivos, reciben estas señales bioquímicas y comienzan a liberar citocinas reabsorbentes, como el receptor activador del ligando (RANKL) y el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), que estimulan la diferenciación y activación de los osteoclastos ⁽²⁰⁾.

Reabsorción → En el desarrollo del osteoclasto y en su activación funcional es primordial un receptor de superficie denominado RANK, sobre el que actúa el receptor activador del ligando (RANKL). Para la activación del osteoclasto es necesario, junto al RANKL, otra molécula, el M-CSF, para la que el osteoclasto también posee un receptor específico (c-FMS) ⁽¹⁸⁾. La unión de RANKL con su receptor RANK promueve la osteoclastogénesis,

además su interacción aumenta la actividad de los osteoclastos y prolonga su supervivencia ⁽²²⁾. Así mismo, existen factores inhibidores de la osteoclastogénesis como la osteoprotegerina (OPG), que juega un papel importante en la remodelación ósea como receptor señuelo soluble para RANKL. La regulación de los osteoclastos está mediada por otros muchos factores como la prostaglandina E2 (PGE₂), la hormona paratiroidea (PTH) y la forma activa de la vitamina D3, que estimulan la liberación de factores que influyen en la actividad de los osteoclastos por parte de los osteoblastos. Después de la activación, los osteoclastos se adhieren a la superficie del hueso y se unen a ella mediante integrinas que se fijan a las secuencias de aminoácidos de las proteínas de la matriz ósea. Posteriormente, comienzan a secretar iones de hidrógeno y fosfatasas ácidas para acidificar el compartimento mineral y liberar enzimas para reabsorber la vieja matriz orgánica. Al final de la fase de reabsorción, los osteoclastos sufren apoptosis y los macrófagos limpian la superficie de los desechos restantes. Luego, los osteoblastos migran hacia las lagunas óseas y se inicia la fase de formación ⁽²⁰⁾.

Formación → Durante esta tercera fase de remodelación, los osteoblastos son reclutados para producir osteoide mediante la síntesis de colágeno, y su actividad está regulada por varios factores de crecimiento, como IGF, factor de crecimiento transformante β (TGF β) y proteína morfogenética ósea (BMP). Estos factores de crecimiento se incorporan inicialmente a la vieja matriz ósea mineralizada y se liberan después de su reabsorción ⁽²⁰⁾. Tras formar el osteoide, el osteoblasto, puede permanecer tapizando la superficie de hueso recién sintetizado (osteoblasto de superficie o de revestimiento), puede quedar enterrado en el seno del hueso sintetizado a su alrededor (transformándose en un osteocito), o puede sufrir muerte celular (apoptosis) ⁽¹⁸⁾.

Terminación → En condiciones fisiológicas, donde la cavidad ósea está casi llena al final de la formación, la actividad de los osteoblastos se ralentiza y el reclutamiento de la UMB se reduce. Esta etapa se alcanza cuando los osteocitos secretan factores inhibidores que reprimen la formación ósea o cuando dejan de expresar los factores bioquímicos que activan las otras células óseas ⁽²⁰⁾.

1.4 Remodelado óseo en la insuficiencia renal

La resistencia a la acción de la PTH es un fenómeno importante y relativamente precoz en la insuficiencia renal. Se caracteriza por una disminución de la respuesta ósea a la

acción hipercalcemiante de la PTH. Esta resistencia es la consecuencia de varias perturbaciones ligadas al complejo CKD-MBD. Al ser la PTH el principal factor estimulante del remodelado óseo, en la nefropatía crónica son necesarias concentraciones séricas de PTH mayores de lo normal para mantener un remodelado óseo normal ⁽¹⁵⁾.

Cuando hablamos de lesiones de alto y bajo remodelado aludimos a lesiones cualitativas del remodelado, pudiendo cursar con cambios cuantitativos de la masa ósea: normal, aumentada o disminuida ⁽²³⁾.

El patrón histológico de las formas de alto remodelado es la osteítis fibrosa y su única causa en la ERC es el hiperparatiroidismo secundario. Se caracteriza por un aumento de actividad celular osteoclástica y osteoblástica, incremento de las áreas resortivas (lagunas de Howship), aparición de fibrosis peritrabecular y acelerado depósito osteoide, frecuentemente no laminar. El grosor del osteoide no está aumentado dado que la tasa de mineralización no suele afectarse. Como resultado del aumento del remodelado, aumenta la captación de tetraciclinas, con incremento en la distancia entre bandas ⁽²³⁾. Clínicamente se puede manifestar por dolor óseo y en las radiografías se puede observar reabsorción subperióstica. En casos graves pueden observarse quistes en los huesos largos o planos, así como lesiones escleróticas en la parte superior e inferior de las vértebras. También se pueden observar lesiones de “sal y pimienta” en el cráneo debido a la combinación de áreas de osteopenia y osteoesclerosis, aunque no son exclusivas del hiperparatiroidismo ⁽²⁴⁾.

Las formas de bajo remodelado se han dividido en dos tipos: Osteomalacia y enfermedad ósea adinámica, en función del defecto de mineralización ⁽²³⁾.

La osteomalacia se caracteriza por bajo recambio óseo y baja actividad celular peritrabecular, disminución del número de osteoblastos y osteoclastos y aumento del volumen de osteoide tanto en grosor como en extensión, debido a un defecto en la mineralización ^(23, 24). Además de una escasa captación de tetraciclinas con bandas que emergen muy juntas o ausencia de captación ⁽²³⁾. Clínicamente se puede manifestar por dolor óseo y fracturas ⁽²⁴⁾.

La enfermedad ósea adinámica se caracteriza por un recambio óseo y una actividad celular peritrabecular similar a la osteomalacia, pero a diferencia de esta, no presenta acumulación de osteoide, ya que no hay un manifiesto defecto de mineralización.

Además, se da una escasa o nula captación de tetraciclinas ⁽²³⁾. Clínicamente se puede manifestar por un mayor riesgo de fracturas y calcificación vascular ⁽²⁴⁾.

2. ETIOPATOGENIA

2.1 Enfermedad ósea de alto remodelado

En general, las formas de alto remodelado son más frecuentes en jóvenes, en la raza negra y en pacientes con mayor tiempo en diálisis. Aunque varía entre series, su prevalencia está en torno al 50% ⁽²³⁾. Las alteraciones de los parámetros bioquímicos que condicionan el alto remodelado ocurren progresivamente y en paralelo al deterioro del filtrado glomerular ⁽²⁵⁾.

La ERC genera una retención de fósforo por déficit de filtrado y una disminución de vitamina D activa (cabe recordar que la segunda hidroxilación de la vitamina D [1,25 di-OH vitamina D], gracias a la cual esta se convierte en activa, se produce en el riñón). Estas dos situaciones son los eventos iniciales que condicionan el hiperparatiroidismo secundario de la enfermedad renal. Para evitar el aumento del fósforo sérico se ponen en marcha dos mecanismos compensadores: el aumento de la hormona paratiroidea (PTH) y de FGF-23 (factor de crecimiento fibroblástico con efecto fosfático) ⁽²⁶⁾.

En estadios muy tempranos de la ERC (1 y 2) las concentraciones plasmáticas y urinarias de Klotho (proteína transmembrana necesaria para que la unión entre FGF-23 y su receptor se active) descienden. Para compensar esta resistencia a su efecto se produce un aumento de FGF-23, que a su vez disminuye la vitamina D activa, también ayudada por la pérdida de masa renal funcionante. La deficiencia de vitamina D activa (calcitriol) causa hipocalcemia por descenso de la absorción intestinal de calcio (Ca), formación de complejos Ca-P y resistencia esquelética a la PTH, lo que contribuye a aumentar la PTH, y también a la pérdida de nefronas funcionantes, con lo cual reduce también la expresión de Klotho. Así, en estadios precoces de la ERC se produce: una reducción del calcitriol, una elevación de la PTH y un mantenimiento de las concentraciones normales de calcio y fósforo, como resultado del efecto fosfático de FGF-23 y la PTH que contribuyen a la eliminación de fósforo ⁽²³⁾.

Con el deterioro de la función renal la capacidad de excreción del fósforo disminuirá hasta un momento en el que aparezca hiperfosforemia, y como consecuencia se producirá más hipocalcemia. El descenso de vitamina D y la retención de P aumentan directamente la

síntesis y secreción de PTH e inducen hiperplasia paratiroidea. Las dianas sobre las que actúa el calcio y la vitamina D son el receptor-sensor de Ca y el receptor citosólico de la vitamina D, respectivamente. El P induce proliferación de células paratiroideas y disminuyen la expresión de los receptores de Ca y vitamina D. En etapas más avanzadas, cuando los mecanismos de compensación se ven sobrepasados, se produce todo el espectro de anormalidades englobadas en los trastornos del metabolismo óseo-mineral asociados a la ERC, y estímulos que potenciaran el descenso de Klotho, el aumento de FGF-23, la reducción del calcitriol y la estimulación de la PTH, dando lugar a alteraciones óseas y cardiovasculares ⁽²³⁾.

La deficiencia de calcitriol, además de participar en la reducción de la expresión de Klotho, resulta en una estimulación sobre las glándulas paratiroides, con un estímulo adicional derivado de la reducción de la expresión de Klotho y del receptor de FGF-23 en las células paratiroideas ⁽²³⁾.

La consecuencia final de estas alteraciones es el aumento de la secreción y síntesis de PTH, así como una hiperplasia difusa paratiroidea. Cuando el estímulo de la hiperplasia es prolongado aparecen células paratiroideas monoclonadas dando lugar a una hiperplasia nodular. En estas zonas nodulares se ha demostrado una disminución marcada de los receptores de calcio y vitamina D. Cuando se alcanza esta situación, la producción de PTH se hace autónoma apareciendo con frecuencia hipercalcemia e hiperfosforemia (hiperparatiroidismo terciario) ⁽²³⁾.

2.1.1 Trastornos del equilibrio del calcio

Más del 98 % del calcio del organismo se encuentra en el hueso (el compartimento extracelular solo contiene el 1 % del calcio corporal total; el resto se almacena en los huesos), donde actúa como soporte mecánico y como reservorio endógeno ⁽²⁷⁾. Además, desempeña un papel fundamental en numerosos procesos vitales como la función neuromuscular, la contractilidad cardíaca, la coagulación de la sangre, la mineralización del hueso y distintas acciones hormonales ⁽²⁸⁾.

En individuos sanos, el calcio sérico está rígidamente controlado dentro de un rango estrecho, por lo general 8,8-10 o 10,5 mg/dl, con algunas, aunque mínimas, variaciones diurnas. En pacientes con ERC, los niveles séricos de calcio tienen más fluctuación debido a la alteración de la homeostasis y terapias concomitantes. En aquellos pacientes

con ERC estadio 5D, existen fluctuaciones adicionales asociadas con cambios inducidos por la diálisis, la hemoconcentración y la subsiguiente hemodilución. El calcio sérico ionizado, generalmente 40-50 % del calcio sérico total, es fisiológicamente activo, mientras que el calcio no ionizado está enlazado a la albumina o aniones como el citrato, bicarbonato y fosfato, siendo por ello fisiológicamente inactivo. En presencia de hipoalbuminemia hay un incremento en el calcio ionizado con relación al calcio total; debido a esto el calcio sérico total podría subestimar el calcio sérico (ionizado) fisiológicamente activo. Comúnmente se usa una fórmula para estimar el calcio ionizado en el calcio sérico total que consiste en añadir 0,8 mg/dl por cada gramo de disminución de la albumina sérica por debajo de 4 g/dl ⁽²⁴⁾.

La hipocalcemia es común en pacientes con ERC y contribuye al aumento de la secreción de PTH y al remodelado óseo anormal. La concentración de calcio sérico total disminuye después de la retención de fosfato, la disminución de la concentración de 1,25 (OH)₂D (calcitriol) y la resistencia a las acciones calcémicas de la PTH sobre el hueso durante el proceso de ERC. El calcio sérico generalmente permanece normal hasta que la TFG disminuye a 20 ml/min/1,73 m². La disminución de la concentración de calcio sérico es detectada por un receptor-sensor de calcio de membrana específico (CaSR) en las glándulas paratiroides y es un potente estímulo para la liberación de PTH. La disminución del número y la expresión de CaRS en las glándulas paratiroides hipertrofiadas puede estar relacionada con la proliferación de tejido paratiroideo, lo que resulta en una supresión inadecuada de la PTH por el calcio y una PTH elevada incluso en el contexto de la hipercalcemia. Por tanto, CaRS tiene una implicación terapéutica directa en la regulación de la función de la glándula paratiroidea mediante calcimiméticos ⁽²⁹⁾.

En paciente con ERC estadio 5D, tanto la hipocalcemia como la hipercalcemia están asociadas con la mortalidad. En pacientes después de trasplante renal, la hipercalcemia es común debido a la persistencia de hiperparatiroidismo preexistente, hipofosfatemia, inmovilización postintervención o normalización progresiva del nivel de calcitriol ⁽²⁹⁾.

El balance de calcio es la retención de calcio en todo el cuerpo o el déficit de las entradas totales de calcio menos las pérdidas corporales totales. Un balance positivo puede incrementar la calcificación vascular y los eventos cardiovasculares, mientras que un balance negativo puede incrementar el riesgo de osteoporosis y fractura. El calcio sérico

por sí solo no puede servir como una medida indirecta del balance de calcio de todo el cuerpo ⁽²⁹⁾.

2.1.2 Trastorno del metabolismo del fósforo

El fosfato (P) es un anión crucial en la estructura y metabolismo celular. Dentro de la célula regula numerosos procesos enzimáticos y es un componente esencial de los ácidos nucleicos y las membranas fosfolipídicas ⁽²⁸⁾. Los términos fósforo y fosfato se usan con frecuencia de manera indistinta, pero, estrictamente hablando, el término fosfato significa la suma de dos iones inorgánicos que existen fisiológicamente en el suero y en otros fluidos corporales: el hidrógeno fosfato y el dihidrógeno fosfato ⁽²⁴⁾.

El 85 % está en el hueso (en forma de hidroxiapatita), y menos del 1 % está circulante en una proporción 4:1 de hidrógeno de fosfato y dihidrógeno de fosfato. Esta mezcla de aniones es lo que se conoce como fosfato sérico (Pi) cuya concentración normal en el plasma es de 3 a 4,5 mg/dl. No obstante, estos valores se modifican en función de una serie de parámetros: edad (es más alto en niños que en adultos), momento del día (concentraciones más bajas cerca del mediodía), estación del año, dieta, hormonas y otras condiciones físicas, como el pH (la ingesta de carbohidratos o el aporte de soluciones con glucosa en sujetos en ayunas puede disminuir la fosfatemia al inducir la entrada de P a la célula) ⁽²⁸⁾.

La retención de fosfato comienza temprano en la ERC y juega un papel central en el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario al inducir hipocalcemia, disminuir la síntesis de calcitriol y aumentar la expresión del gen PTH. Sin embargo, los niveles de fosfato sérico no suelen estar elevados en las primeras etapas de la ERC debido a una reducción de la resorción de fosfato en los túbulos proximales renales debido al aumento de los niveles de PTH y FGF-23 (factor de crecimiento de fibroblastos). Los efectos del FGF-23 sobre el aumento de la secreción de fosfato pueden atenuarse por la disminución de Klotho en la ERC temprana. El fosfato sérico generalmente permanece normal hasta que la TFG disminuye a 20 ml/min/1,73 m². En la ERC avanzada, las consecuencias de la hiperfosfatemia incluyeron los efectos estimulantes sobre la síntesis y secreción de PTH, la secreción de FGF-23 y la transformación osteoblástica de la célula del músculo liso vascular que contribuye directamente a la calcificación cardiovascular. En pacientes con ERC estadio 5D, tanto el fosfato sérico bajo como el alto están asociados con la mortalidad ⁽²⁹⁾.

2.1.3 Trastorno del metabolismo de la vitamina D

El término vitamina D representa tanto a la vitamina D₂ (ergocalciferol) como a la vitamina D₃ (colecalfiferol). El ergocalciferol es sintetizado en las plantas a partir del ergosterol y, junto con el colecalfiferol del aceite del pescado, es una fuente dietética de vitamina D para los humanos. Sin embargo, el 90 % de los requerimientos de vitamina D provienen de la conversión de 7-dehidrocolesterol a colecalfiferol, mediante una reacción catalizada por la luz solar en la piel. Tanto la vitamina D₂ como la D₃ sufren una hidroxilación en el hígado para convertirse en 25(OH)D, y posteriormente en el riñón para transformarse en 1,25(OH)₂D₃ o calcitriol, la forma más activa de la vitamina D. El calcitriol (hormona) de la vitamina D juega un papel importante en la homeostasis mineral y en la función musculoesquelética. Además, se han descrito efectos moduladores de la función endotelial e inmunológica y en la regulación del calcio celular, entre otros aspectos pleiotrópicos ⁽²⁴⁾. Esta forma activa de la vitamina D, ejerce su acción uniéndose al receptor de la vitamina D (VDR). Este se encuentra en muchos tejidos, y los implicados en la homeostasis del metabolismo fosfocálcico son ⁽²⁸⁾:

- En el intestino: estimula la absorción de Ca y P.
- En el riñón: aumenta la absorción tubular de Ca y P.
- En el hueso: favorece la resorción ósea, aumentando la calcemia y fosforemia.
- En las glándulas paratiroideas: disminuye la síntesis de PTH.

En los pacientes con ERC hay una disminución en la actividad de la 1- α -hidroxilasa renal con la consiguiente reducción en los niveles séricos de calcitriol, lo cual contribuye a la hipocalcemia que puede acompañar a esta enfermedad. La deficiencia de calcitriol favorece el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario, ya que esta hormona regula la producción y liberación de PTH a través de receptores específicos ⁽²⁴⁾.

La mayoría de los estudios considera como deficiencia una concentración sérica de 25(OH)D menor de 15 ng/ml y como insuficiencia los niveles entre 15 y 30 ng/ml ⁽²⁴⁾, debiendo evitarse valores superiores a 60 ng/ml ⁽²³⁾. La deficiencia de 25(OH)D ha sido asociada con mayor riesgo de mortalidad y con eventos cardiovasculares ⁽²⁹⁾ en pacientes con ERC y es uno de los factores que intervienen en la patogénesis del hiperparatiroidismo secundario ⁽²⁴⁾. La causa principal por la que disminuye el nivel de calcitriol es el aumento de la concentración de FGF-23, en lugar de la pérdida de tejido

renal funcional. En pacientes con CKD-MBD sometidos a HD, el nivel bajo de calcidiol sérico se asoció con un aumento del recambio óseo comprobado por biopsia ósea ⁽²⁹⁾.

Se recomienda la suplementación de todos los pacientes con ERC para obtener unos valores al menos >20 ng/ml (idealmente >30 ng/ml), especialmente debido a su asociación epidemiológica con una disminución de la mortalidad. Por tanto, no parece razonable mantener a los pacientes con cifras extremadamente bajas de vitamina D sin tomar una actitud de suplementación del déficit ⁽²³⁾.

2.1.4 Trastorno del metabolismo de la hormona paratiroidea (PTH)

La hormona paratiroidea (PTH) es una hormona polipeptídica sintetizada, procesada y almacenada por las células principales de las glándulas paratiroideas, y secretada por exocitosis segundos después de la inducción de hipocalcemia ^(21,30). La PTH controla la concentración de calcio y fosfato mediante la estimulación de la reabsorción de calcio en los túbulos renales y la reabsorción ósea. También estimula la conversión de 25-hidroxitamina D en 1,25 dihidroxi vitamina D en las células de los túbulos renales, lo que promueve la absorción intestinal de calcio y el recambio óseo ⁽³⁰⁾.

En la circulación, la hormona paratiroidea es captada rápidamente por el hígado y el riñón, donde se escinde en fragmentos amino activos y carboxilo terminales inactivos que luego son eliminados por el riñón ⁽³⁰⁾. La hormona tiene un circuito de retroalimentación fisiológico negativo influenciado por la cantidad de calcio presente en la sangre ⁽²¹⁾, y por tanto cualquier cambio en la concentración de calcio ionizado es detectado por el receptor sensible al calcio (CaSR) en la superficie de las células paratiroideas ⁽³⁰⁾. Cuando hay una disminución de la concentración de calcio en el plasma, existe menor unión a los receptores sensibles al calcio en la glándula paratiroidea, lo que conduce a una mayor liberación de PTH para elevar los niveles de calcio ⁽²¹⁾. A diferencia, el aumento de calcio activa estos receptores, que inhiben la secreción de la hormona paratiroidea y disminuyen la reabsorción tubular renal de calcio a través de segundos mensajeros ⁽³⁰⁾. La estimulación de los CaSR provoca un cambio conformacional del receptor y estimula la vía de la fosfolipasa C. En última instancia, esto conduce a un calcio intracelular más alto, lo que inhibe la exocitosis de la PTH por parte de las células principales de la glándula paratiroidea ⁽²¹⁾.

La PTH sérica intacta (PTH_i) tiene una vida media plasmática de dos a cuatro minutos⁽³⁰⁾ y generalmente permanece normal hasta que la TFG disminuye a aproximadamente 45 ml/min/1,73m². La prevalencia de hiperparatiroidismo secundario aumenta a medida que avanza la ERC. Las causas del aumento en el inicio y mantenimiento de la PTH incluyen retención de fosfato, disminución del nivel de calcio ionizado libre, disminución del nivel de calcitriol, aumento del nivel de FGF-23 y reducción de la expresión de los receptores de vitamina D (VDR), receptores sensibles al calcio (CaSR), receptores de FGF y Klotho en las glándulas paratiroides. Además, las toxinas urémicas como el sulfato de indoxilo y el sulfato de p-presilo reducirían la expresión del receptor de PTH y la producción de AMPc (adenosin-3',5' monofosfato cíclico) inducida por la PTH en los osteoblastos, lo que conduce a la resistencia esquelética a la PTH y a la fragilidad ósea⁽²⁹⁾.

El rango de normalidad según el kit clásico de Allegro Nichols, medido con doble anticuerpo, es de 10-65 pg/ml. Las guías KDIGO recomiendan para pacientes en diálisis un rango de 2-9 veces por encima del establecido como normal. Las guías SEN 2011 recomendaban mantener 150-300 pg/ml como valores óptimos, valorar tendencias y evitar valores menores de 100 y mayores de 500 pg/ml⁽²³⁾.

En pacientes en diálisis, niveles de PTH_i >350-500 pg/ml (o equivalente) suelen ser específicos de enfermedad ósea de alto remodelado (osteítis fibrosa o forma mixta); y excluyen prácticamente la enfermedad ósea de bajo remodelado. De hecho, el mejor punto de discriminación para enfermedad ósea de alto remodelado fue un nivel de PTH_i >323 pg/ml (aproximadamente 5 veces el límite alto de la normalidad). Niveles de PTH_i <100-120 pg/ml (o equivalente) se asocian a enfermedad ósea de bajo remodelado (forma adinámica u osteomalacia) con un valor predictivo cercano al 90%. El mejor punto de discriminación para enfermedad ósea de bajo remodelado fue <104 pg/ml (algo menos del doble del límite alto de la normalidad)⁽²³⁾. En pacientes con ERC estadio 5D, tanto la PTH_i baja como alta se asocian con la mortalidad⁽²⁹⁾.

2.1.5 Trastorno del metabolismo de la calcitonina

La calcitonina es sintetizada y secretada por las células C (células parafoliculares) de la glándula tiroides y actúa en los huesos, los riñones y el tracto gastrointestinal. La calcitonina circulante inmunorreactiva se deriva de un precursor más grande y la forma monomérica es la única biológicamente activa. El aumento en la concentración de calcio

ionizado es el estímulo más importante para la secreción de la calcitonina. Otros secretagogos de la calcitonina incluyen algunos péptidos gastrointestinales, en particular la gastrina, lo que puede explicar la ligera elevación postprandial de la calcitonina ⁽³¹⁾.

El receptor de la calcitonina es estructuralmente similar al receptor tipo I (PTHIR) para la hormona paratiroidea (PTH) y el péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTH-rP) y al receptor de secretina. Este receptor tiene varias isoformas y su expresión es influenciada por las concentraciones de calcitonina. La calcitonina es metabolizada a los pocos minutos de su secreción, principalmente en los riñones ⁽³¹⁾.

El efecto de la calcitonina es el descenso de las concentraciones de calcio y fósforo, pero su papel fisiológico aún no es claro. A nivel óseo la calcitonina se une directamente al osteoclasto e inhibe la resorción ósea. Esta inhibición ocurre en minutos y, aunque es transitoria y de poca magnitud en la homeostasis global del calcio, puede ser importante en el control a corto plazo cuando se reciben cargas de calcio. Además, la calcitonina inhibe la acción de la paratohormona y la vitamina D, y en el riñón causa aumento en la depuración del calcio y el fósforo ⁽³¹⁾. A nivel urémico, no sabemos cuál es el significado biológico del aumento de calcitonina. Al parecer, y según diversas observaciones, en la uremia existe un cambio en la relación calcitonina/paratohormona; de tal forma que el aumento de calcitonina en pacientes que tienen osteodistrofia renal pudiera estar relacionado con una función protectora frente a los efectos del exceso de PTH ⁽³²⁾.

La utilidad clínica de la medición de la calcitonina no se trata del estudio del metabolismo óseo y fosfocálcico, sino que radica en el diagnóstico y seguimiento del cáncer medular de tiroides. El intervalo de referencia para la calcitonina sérica en adultos sanos es menor de 25 pg/ml para hombres y menor de 20 pg/ml para mujeres. Los niveles de calcitonina se afectan por el género, la edad, la etapa de crecimiento, el embarazo, la lactancia y la ingesta alimentaria ⁽³¹⁾.

2.2 Enfermedad ósea de bajo remodelado

Las formas de bajo remodelado se describieron más tardíamente que las de alto remodelado ^(23,25), y a diferencia de estas, no aparecen directamente como consecuencia de la progresión de la ERC ⁽²³⁾. Inicialmente se pormenorizaron de forma esporádica y en primer lugar asociadas a la intoxicación alumínica ^(23,25), siendo su expresión histológica

la osteomalacia ⁽²³⁾. Con el paso del tiempo, las formas de bajo remodelado han pasado a ser la forma histológica más frecuente (aproximadamente 50%), presentándose en su gran mayoría como hueso adinámico ⁽²³⁾. Esto es debido a que, aunque haya disminuido significativamente la exposición y sobrecarga alumínica ⁽²⁵⁾, otros factores que favorecen el bajo remodelado han aumentado y se han añadido al propio estado urémico: incremento de la edad, mayor presencia de diabetes y el uso inadecuado de calcitriol y captadores intestinales de P que contienen calcio en el tratamiento del alto remodelado ^(23,25).

A nivel bioquímico, se presenta como un hipoparatiroidismo relativo, es decir, con niveles supranormales de PTH, pero insuficientes para mantener un remodelado óseo adecuado en la ERC (por debajo de 150 pg/ml) ⁽²⁵⁾. En general suelen ser asintomáticas y dado que cursan con masa ósea baja, se considera que estos huesos tienen una mayor fragilidad y, en consecuencia, un mayor riesgo de fracturas ⁽²³⁾.

Durante la última década el empleo inadecuado de calcitriol y de captadores de fósforo con contenido cálcico, ha conducido a un exceso de supresión de la PTH y a un incremento de las formas de hueso adinámico, habiéndose observado una mejoría de este al reducir la concentración de calcio en el dializado, estimulando así la producción de PTH. La acidosis metabólica crónica también se ha asociado a esta forma histológica ósea ⁽²⁵⁾.

Ambas formas de osteodistrofia, tanto el alto remodelado como el bajo remodelado, pueden facilitar el depósito de Ca y P ^(23,25). En las formas de alto remodelado, el hiperparatiroidismo, favorece el balance negativo del calcio y el fósforo en el hueso, especialmente en el hueso cortical. En las formas de bajo remodelado, Ca y P no se incorporan al hueso, que no cumple sus funciones metabólicas para mantener la homeostasis mineral. Este exceso de Ca y P disponible muy probablemente va a parar a tejidos blandos, facilitando de esta forma el desarrollo de calcificaciones extraesqueléticas y cardiovasculares ⁽²⁵⁾.

Conviene puntualizar que otros procesos relacionados con la edad como el incremento de la fragilidad ósea o la enfermedad arteriosclerótica, no pueden considerarse asociados directamente a la ERC, pero coexisten con ella. Más aún, influyen sobre el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los efectos de la ERC sobre sus órganos diana ⁽²³⁾.

2.2.1 Producto fosfocálcico

La osteomalacia es una enfermedad del metabolismo óseo que consiste en un déficit de la mineralización del hueso, con un acúmulo de osteoide no mineralizado y una disminución de su resistencia. Esta mineralización requiere una concentración de calcio y fósforo suficiente, y que la función celular y la estructura de la matriz ósea estén conservadas. La hormona paratiroidea (PTH) y la vitamina D son las principales reguladoras del metabolismo del calcio y del fósforo en el organismo. Así, las alteraciones de la PTH cursan con disminución de la densidad mineral ósea (DMO), y las alteraciones del metabolismo de la vitamina D y el fosfato son las principales causas de osteomalacia ⁽³³⁾.

En la osteomalacia hipofosfatémica el factor determinante es la disminución del fosfato extracelular. El riñón es el órgano principal que regula la homeostasis del fosfato a través de su reabsorción en el túbulo proximal, por lo que este tipo de osteomalacia suele asociarse a alteraciones en la reabsorción del fosfato. Este tipo de alteraciones pueden ser de origen hereditario o adquirido. En los últimos años, junto al efecto ya conocido de la 1,25-(OH)₂D y la PTH en la regulación del metabolismo del fosfato, se ha identificado otro factor determinante, inicialmente denominado “fosfatona”, el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF) 23. El FGF-23 es un factor humoral fosfatúrico cuyo papel fundamental es mantener las concentraciones séricas de fosfato dentro de un estrecho margen. El FGF-23 se secreta en el hueso, fundamentalmente en los osteocitos, y en el riñón modula la reabsorción tubular del fosfato y la producción de calcitriol. Actualmente se le considera uno de los principales reguladores del metabolismo del fosfato. De hecho, estudios recientes confirman el aumento sérico de FGF-23 en varios tipos de osteomalacia hipofosfatémica, tanto congénitas como adquiridas ⁽³⁴⁾.

2.2.2 Osteopatía alumínica

La osteopatía ligada a una intoxicación por aluminio puede ser muy grave. Se acompaña de dolor óseo y provoca con frecuencia fracturas, en particular, pero no únicamente, de las costillas superiores, que raramente se ven afectadas en otras patologías óseas en la insuficiencia renal crónica. En los países industrializados, este tipo de intoxicación ha desaparecido prácticamente del todo gracias a la eliminación de la contaminación alumínica del agua de diálisis y a la suspensión de la prescripción de altas dosis de captadores de fosfato que contienen aluminio. Clásicamente, se distinguen dos tipos de

osteopatía provocada por el aluminio: la osteomalacia y la osteopatía adinámica. Ambas osteopatías se caracterizan por tres aspectos histológicos ⁽¹⁵⁾:

- la presencia de depósitos alumínicos en la interfase entre el hueso mineralizado y el osteoide;
- una importante disminución del número de osteoblastos en las trabéculas óseas;
- una reducción masiva de la velocidad de mineralización.

La osteomalacia provocada por un exceso de aluminio se caracteriza además por una acumulación excesiva de osteoide no mineralizado, y constituye la forma más grave en el plano clínico. La osteopatía adinámica relacionada con el aluminio, que se diferencia de la osteomalacia por la ausencia de un exceso de osteoide, fue identificada con posterioridad. Generalmente era el resultado de una intoxicación menos grave, en particular tras un tratamiento con altas dosis de captadores de fosfato alumínicos. El cuadro clínico era también menos grave. Varios mecanismos se han visto implicados, especialmente la inducción de un recambio óseo enlentecido secundario a una inhibición directa de la secreción de PTH por depósitos de aluminio en el tejido paratiroideo y por la precipitación de cristales que contienen aluminio en la interfase hueso/osteoide que inhibe la mineralización ósea in situ. La paratiroidectomía, que empeora las consecuencias óseas de la sobrecarga de aluminio, está contraindicada en estas condiciones ⁽¹⁵⁾.

Se puede establecer el diagnóstico de la intoxicación por aluminio gracias a la coloración específica de los depósitos de aluminio al lado del punto de mineralización en un fragmento de biopsia ósea o gracias a la medida de la aluminemia en estado basal o, preferiblemente, tras la perfusión de un quelante, la desferrioxamina. El tratamiento consiste en la suspensión total de cualquier tipo de aporte de aluminio por vía oral o través de la diálisis y, en los casos graves, en la perfusión repetida de desferrioxamina ⁽¹⁵⁾.

2.2.3 Osteopatía adinámica no alumínica. PTH y otros factores

La osteopatía adinámica puede aparecer relativamente pronto en la evolución de la enfermedad renal crónica a pesar de la aparición concomitante de un hiperparatiroidismo secundario, pero de grado moderado. Probablemente sea la expresión histológica del predominio inicial de factores inhibidores de la formación ósea, como la resistencia a la acción ósea de la PTH, la reducción de las concentraciones circulantes de 1,25-

dihidroxitamina D, una carencia de hormonas sexuales, la presencia de diabetes, la edad avanzada y, por último, la acumulación de toxinas urémicas parcialmente responsables de la represión de la vía de señalización osteocítica Wnt/ β -catenina provocada por una actividad excesiva de los antagonistas Wnt como la esclerostina y Dickkopf-1 ⁽¹⁵⁾.

A pesar de que esta osteopatía adinámica puede transformarse posteriormente en osteítis fibrosa en respuesta a una secreción excesiva de PTH, se ha convertido desde el final del último siglo, en un gran número de países, en la forma más frecuente de osteodistrofia en los pacientes caucásicos en estadio de insuficiencia renal terminal tratados con hemodiálisis o diálisis peritoneal. La causa principal de este hecho consiste en una supresión iatrogénica excesiva de PTH en estos pacientes, lo que provoca concentraciones de PTH séricas demasiado bajas para mantener un remodelado óseo normal. Esta complicación puede evitarse manteniendo como objetivo concentraciones de PTH circulante entre dos y nueve veces por encima de la concentración superior de los valores normales para un dispositivo determinado. Se puede de esta forma mantener un remodelado óseo cercano a la situación fisiológica a pesar de la resistencia a la PTH del esqueleto del paciente urémico ⁽¹⁵⁾.

En el paciente dializado, se sospecha el diagnóstico de una osteopatía adinámica cuando las concentraciones de PTH intacta se encuentran por debajo aproximadamente de 150 pg/ml y si las concentraciones de los marcadores circulantes del remodelado óseo están bajas. No obstante, incluso cuando las concentraciones de PTH se encontraban dentro de los valores objetivo, se han observado casos de osteopatía adinámica en pacientes dializados. La prevalencia de la osteopatía adinámica se ha estimado entre el 5-30% en los pacientes con insuficiencia renal no sometidos aún a diálisis, alcanzando porcentajes mucho más elevados en los pacientes dializados. Esta variabilidad puede deberse a diferencias de orden geográfico, étnico y alimentario, y a variaciones en los tratamientos farmacológicos y de diálisis empleados ⁽¹⁵⁾.

Generalmente, la osteopatía adinámica es asintomática, salvo la forma provocada por una intoxicación alumínica. Por el contrario, el riesgo de aparición de una hipercalcemia y de calcificaciones de los tejidos blandos es elevado, en particular cuando este tipo de osteopatía es provocado por dosis excesivas de calcio y de vitamina D o sus derivados. El mejor enfoque terapéutico para esta afectación ósea consiste en la prevención ⁽¹⁵⁾.

2.2.4 Manifestaciones de mineralización ósea anormal

El esqueleto óseo está constituido tanto por hueso cortical como esponjoso, siendo formas altamente especializadas de tejido conectivo, que a su vez están formados por una matriz orgánica o tejido osteoide, y un componente cristalino inorgánico (hidroxiapatita o fosfato de calcio), en el cual se encuentran inmersas las células propias del tejido óseo que participan en los fenómenos de remodelamiento (osteoblastos, osteoclastos y osteocitos) ⁽¹⁶⁾.

El déficit de vitamina D activa desencadena una mineralización ósea anormal en el paciente con insuficiencia renal, con un exceso de matriz osteoide en reemplazo de las sales de calcio. Las manifestaciones radiográficas más frecuentes en este ámbito están caracterizadas por osteopenia, pérdida de definición del hueso cortical y engrosamiento del hueso trabecular ⁽¹⁶⁾.

Las pseudofracturas o zonas de Looser, son áreas lineales radiolúcidas de matriz osteoide no mineralizada, perpendiculares a la cortical, que no se extienden a la contralateral. Estas áreas son poco frecuentes, pero patognomónicas de osteomalacia, y sus ubicaciones comunes son el aspecto medial del cuello del femoral, la rama pubiana, el hueso ilíaco, la escápula, las costillas y el acromion ⁽¹⁶⁾.

2.2.5 Acidosis metabólica

La acidosis metabólica es una alteración frecuente en la enfermedad renal crónica. El deterioro de la función renal reduce la excreción neta de ácidos y causa un balance positivo de hidrogeniones, de tal forma que cuando el filtrado glomerular cae por debajo de 20-25 ml/min se comienza a observar una reducción de bicarbonato en sangre, aunque con análisis bioquímicos más sensibles, como la excreción urinaria de amonio o de citrato, se puede demostrar que este defecto metabólico se inicia en estadios menos avanzados de la ERC y antes de que descendan los niveles de bicarbonato sérico ⁽³⁵⁾. Se trata de una acidosis metabólica habitualmente moderada, con concentraciones de bicarbonato de 16-20 mEq/L. Cifras de bicarbonato inferiores a 12 mEq/L, obligan a pensar en la existencia de otra causa de acidosis asociada. La severidad de la acidosis se correlaciona con el grado de insuficiencia renal ⁽³⁶⁾.

Las manifestaciones clínicas de la acidosis metabólica en la ERC, aparte de las propias del proceso causal, pueden ser respiratorias, cardiovasculares, neurológicas y óseas,

especialmente en formas crónicas, que pueden condicionar, debido a la liberación de calcio, fosfato y carbonato en el proceso de amortiguación ósea del exceso de H^+ , retraso de crecimiento o raquitismo en niños, y osteomalacia u osteoporosis en adultos ⁽³⁷⁾. Todo esto se traduce en hipercalciuria, aumento de la carga endógena de fosfato y en desmineralización ósea que contribuye a la osteodistrofia renal. Además, se produce el paso de K^+ al medio extracelular y de H^+ al intracelular, lo que da lugar a la hiperpotasemia y a la debilidad y atrofia muscular de la ERC avanzada ⁽³⁶⁾.

El tratamiento de la acidosis metabólica consiste en la administración oral de bicarbonato y debe hacerse de forma temprana para prevenir el desarrollo de osteomalacia. La acidosis crónica promueve la activación de los osteoclastos y la resorción ósea, y altera la hidroxilación de la 25-hidroxivitamina D o calcifediol a nivel renal, favoreciendo la hipercalciuria e hipermagnesuria, promoviendo un balance negativo del calcio y fósforo, e impidiendo, por tanto, una adecuada mineralización ósea. Por otro lado, la acidosis metabólica induce un aumento del catabolismo proteico, lo que favorece un balance negativo del nitrógeno y una disminución de la síntesis de albúmina, que pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad ósea. Además, los pacientes con enfermedad renal preexistente tienen un riesgo mayor de acidosis metabólica y alteración en la hidroxilación de la vitamina D, por lo que son un grupo propenso a desarrollar enfermedad ósea ⁽³⁸⁾.

Los efectos negativos de la acidosis metabólica en la ERC han sido objetivo de numerosas investigaciones que han demostrado su asociación con complicaciones óseas, metabólicas e inflamatorias, endocrinas, progresión de la ERC y mortalidad ⁽³⁵⁾.

2.3 Enfermedad ósea mixta

Se ha documentado mediante estudio de histopatología la prevalencia de los distintos tipos de osteodistrofia renal, de tal forma se ha observado que en pacientes con ERC 3-5 el 32% de los pacientes presentan osteítis fibrosa, en pacientes con diálisis peritoneal el 50% de los pacientes presentan enfermedad adinámica ósea y aquellos pacientes en hemodiálisis el 34% presentan osteítis fibrosa y cerca del 32% presentan osteodistrofia mixta ⁽³⁹⁾.

Las formas mixtas, como su nombre indica, representan la combinación de la enfermedad ósea de alto remodelado con una variedad de bajo remodelado, la osteomalacia. En estos casos coexisten signos de gran actividad como el aumento en el número de células, osteoide plexiforme, fibrosis peritrabecular, con otras zonas donde los signos de actividad celular son escasos y se observan bandas anchas de osteoide laminar ⁽⁴⁰⁾.

Histológicamente se presenta como una osteítis fibrosa, pero a la que se añaden criterios de osteomalacia, como es un excesivo grosor osteoide reflejo de un defecto de mineralización. Clínica y bioquímicamente se manifiesta como una osteítis fibrosa, destacando una tendencia marcada a la hipocalcemia y a la acidosis que pueden contribuir al defecto de mineralización ⁽⁴¹⁾. De hecho, se ha descrito con más frecuencia en pacientes afectados de nefropatía intersticial. Los niveles de PTH suelen estar elevados como en la osteítis fibrosa. Este patrón histológico, también puede observarse en pacientes con osteítis fibrosa, que por abuso de quelantes del fósforo que contienen aluminio están evolucionando hacia una osteomalacia.

En el análisis histomorfométrico se pueden encontrar distintos hallazgos, casi siempre en mayor relación con la enfermedad ósea de alto remodelado, pero con mayor proporción de volumen de osteoide relativo comparado con las formas puras de esta entidad ⁽⁴⁰⁾.

2.4 Calcificaciones vasculares y de tejidos blandos

Las calcificaciones valvulares, arteriales y de tejidos blandos tienen mayor prevalencia en la ERC que en la población general, su aparición es más precoz, alcanzan una extensión mayor y progresan más rápidamente ⁽²⁵⁾. Es frecuente la presencia de depósitos periarticulares de fosfato de calcio en el estadio de insuficiencia renal terminal (G5 y G5D) y su aparición está favorecida por la hiperfosfatemia y la hipercalcemia provocadas por una sobrecarga de vitamina D o de sus derivados activos y, en relación con la inducción de la hipercalcemia, por la administración de dosis excesivas de captadores de fosfato cálcicos ⁽¹⁵⁾. Los principales factores de riesgo son la edad, la diabetes, el tiempo en diálisis y el propio estado urémico ⁽²⁵⁾, apareciendo a menudo en un contexto de microinflamación y pudiendo provocar episodios inflamatorios agudos. Estas calcificaciones, sin embargo, no se limitan al estadio G5 de la insuficiencia renal crónica, pudiendo aparecer con frecuencia mucho antes en la evolución de las nefropatías, a cualquier edad, como ha sido bien demostrado en niños urémicos no dializados todavía

(15). Todo ello favorece de forma incuestionable el pronóstico cardiovascular desfavorable de estos pacientes (15), así como la elevada mortalidad cardiovascular reconocida en esta población (25).

Dentro de las calcificaciones arteriales, se describen clásicamente dos tipos (25):

- 1) Calcificaciones de la media, en arterias de mediano calibre (arteriosclerosis o esclerosis de Mönckeberg).
- 2) Calcificaciones de la íntima y placas de ateroma de los grandes vasos (aterosclerosis).

Si bien la primera es más característica de la ERC, cabe destacar que esta diferenciación entre calcificaciones de la media y la íntima está lejos de ser perfecta, debido a la frecuente coexistencia de ambos tipos de afectación vascular, apareciendo generalmente de forma asociada (15,25).

Aunque con menos impacto sobre la supervivencia, las calcificaciones de otros tejidos blandos no son infrecuentes en la ERC. Estas calcificaciones anormales pueden ser metastásicas (en tejidos no dañados, frecuentemente asociadas a incremento fosfocálcico) o distróficas (en tejidos previamente dañados, sin necesidad de alteraciones fosfocálcicas). Merece una mención especial la Arteriopatía Urémica Calcificante (Calcifilaxis) por su evolución tórpida (25). Es un síndrome raro que generalmente causa necrosis de la piel y afecta a pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, en diálisis o receptores de trasplante renal. Sin embargo, se han descrito casos de calcifilaxis en sujetos con función renal normal o con ERC no avanzada (23).

Clínicamente se caracteriza por áreas de necrosis isquémica muy dolorosas, que en algunos pacientes preceden al desarrollo de las lesiones cutáneas. Esta necrosis isquémica se caracteriza por la calcificación de la media arterial e isquemia tisular secundaria. Además, cursa con lívido reticularis (decoloración rojiza y azulada de la piel) y nódulos subcutáneos en placas violáceas dolorosas, que representan necrosis del tejido graso. Se localiza en la dermis, grasa subcutánea y más raramente en el músculo, siendo las zonas más afectadas los muslos, el abdomen y los glúteos, y en general las áreas con mayor cantidad de tejido adiposo. También pueden aparecer en zonas periféricas, como lesiones isquémicas en los dedos o en el pene, por lo que algunos autores distinguen una forma central y otra periférica, con comportamientos diferenciados (23).

Suelen progresar para tomar la apariencia de escaras que se infectan con frecuencia, y cuando se localizan en los dedos de manos y pies, puede simular una gangrena por enfermedad aterosclerótica periférica. Es una enfermedad con mal pronóstico que conlleva una gran morbilidad y una elevada mortalidad. Los factores asociados a peor pronóstico serían un inicio tardío del tratamiento, cuando las lesiones ya están muy avanzadas y la afectación proximal muestra isquemia y necrosis. La infección es la principal causa de muerte ⁽²³⁾.

Relación entre enfermedad ósea y vascular

Numerosas evidencias indican que las calcificaciones vasculares no ocurren de forma pasiva, sino que se trata de un proceso activo regulado a nivel celular por ciertos componentes del plasma, similar al proceso de calcificación del hueso ⁽²⁵⁾, consistente en la transformación de células musculares lisas vasculares en células con aspecto morfológico de condroblastos y osteoblastos ⁽¹⁵⁾.

A decir verdad, algunos factores sistémicos y locales se asocian al desarrollo de las calcificaciones vasculares en los pacientes con insuficiencia renal. En estos factores se incluyen concentraciones bajas de inhibidores, como las fetuína A, Klotho y el pirofosfato, y concentraciones elevadas de promotores como el calcio, el fosfato, la PTH, los derivados de la vitamina D y el FGF-23. No se debe olvidar el papel de una carencia de vitamina K, responsable de favorecer la gammacarboxilación y, en consecuencia, la activación de la proteína matriz gla, otro importante inhibidor de la calcificación arterial ⁽¹⁵⁾.

El líquido extracelular está sobresaturado de Ca y P, de hecho, con las concentraciones normales que existen en el suero se produce precipitación de fosfato cálcico in vitro. Sin embargo, en condiciones normales esto no ocurre porque existen factores tanto en el suero como en los tejidos blandos que inhiben la calcificación de forma que en el sujeto sano solo se calcifica el hueso. En el estado urémico, la calcificación vascular y de otros tejidos blandos está aumentada y ocurre antes que en la población general. No obstante, esto no siempre es así y aproximadamente un 17% de los enfermos con ERC no se calcifican más que la población normal ⁽²⁵⁾.

En resumen, las calcificaciones vasculares y de otros tejidos blandos, resultarían del desbalance entre factores favorecedores e inhibidores de la calcificación en distintos entornos y circunstancias que facilitan este resultado ⁽²⁵⁾.

3. MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL METABOLISMO ÓSEO

Los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo son determinaciones analíticas que miden enzimas sintetizadas por los osteoblastos u osteoclastos o los productos generados durante la degradación o la formación ósea y que posteriormente son liberados a la circulación ⁽⁴²⁾.

Dependiendo de su participación en el procedimiento de remodelación óseo, los marcadores se clasifican en dos grupos (Tabla 1) ⁽⁴²⁾:

- Marcadores de formación: derivados de osteoblastos activos. Todos ellos pueden evaluarse en sangre.
- Marcadores de resorción: la mayoría son producto de la degradación del colágeno. El resto expresa actividad de enzimas osteoclásticas. Pueden medirse tanto en sangre como en orina.

Tabla 1. Marcadores bioquímicos del metabolismo óseo ⁽⁴²⁾.

Marcadores de formación ósea

Osteocalcina (OC)
Fosfatasa alcalina ósea (FAO)
N – propéptido del procolágeno tipo 1 (PINP)
C – propéptido del procolágeno tipo 1 (PICP)

Marcadores de resorción ósea

Productos de la degradación del colágeno
Derivado del colágeno tipo 1 carboxiterminal CTX o *crosslaps* (s y u)
Derivado del colágeno tipo 1 aminoterminal NTX (s y u)
Enlaces (crosslinks)
Deoxipiridinolina Dpyr (u)
Piridinolina urinaria Pyr(u)
Hidroxiprolina
Enzimas osteoclásticas
Fosfatasa ácida tartrato resistente sérica (TRACP)
Catepsina K

S: sérico; u: urinarios.

Estos marcadores son herramientas extremadamente valiosas en la investigación de las enfermedades óseo-metabólicas, ya que proveen información dinámica que no es proporcionada por una medición de la densidad mineral ósea o histomorfometría ósea ⁽⁴³⁾.

Por ello, se ha sugerido que la combinación de la medición de la densidad mineral ósea y de marcadores sensibles del recambio permite identificar a los pacientes con alto riesgo de fractura con mayor precisión que con cada una de las de estas pruebas en forma aislada ⁽⁴²⁾.

3.1 Marcadores de la formación ósea

Fosfatasa Alcalina ósea (FAO)

En condiciones normales los niveles sanguíneos de FAO corresponden a un 40% de la Fosfatasa Alcalina total. Es una isoenzima sintetizada por los osteoblastos maduros y precursores, y aunque su función precisa no está establecida, es sabido que cumple un rol fundamental en la formación e iniciación de la mineralización ósea. Por ello, la medición de su actividad en suero es una manera indirecta de cuantificar el proceso de formación. Actualmente se usan anticuerpos monoclonales dirigidos a la isoforma ósea, técnica que mejoró significativamente la sensibilidad del marcador. Sin embargo, el inmunoensayo para la isoforma ósea mantiene todavía una reactividad cruzada del 15 a 20 % con la isoforma hepática que limita su utilidad en presencia de daño hepático ⁽⁴³⁾.

Osteocalcina

La osteocalcina es la proteína no colágena más abundante de la matriz extracelular. Específica del hueso y la dentina, se encuentra elevada en situaciones de recambio óseo acelerado ⁽⁴⁴⁾. La osteocalcina es producida por el osteoblasto, y una vez sintetizada la mayor parte se incorpora a la matriz extracelular del hueso. Sin embargo, una fracción es liberada a la circulación donde puede ser medida en orina, evaluación ampliamente usada como índice de formación del hueso ⁽⁴⁵⁾.

Péptidos de Procolágeno

El colágeno tipo I es el principal producto de síntesis del osteoblasto, siendo por tanto los propéptidos carboxi y aminoterminales teóricamente los marcadores ideales de formación ósea. Sin embargo, el hecho de que el colágeno tipo I aparezca también en otros tejidos distintos del hueso, limita su uso en el estudio de la patología metabólica ósea ⁽⁴⁴⁾.

3.2 Marcadores de la resorción ósea

Telopéptido Amino y Carboxi terminal de Colágeno Tipo I

En la actualidad NTX y CTX, son los marcadores más sensibles y específicos de la resorción ósea. Se forman por la actividad de la catepsina k (enzima proteolítica) y aparecen en cantidades significativas, tanto en sangre como en orina ⁽⁴³⁾. Han demostrado una correlación significativa con la DMO en mujeres posmenopáusicas, por lo que actualmente se consideran los marcadores de mayor utilidad en la práctica clínica ⁽⁴⁴⁾.

Para el NTX existen dos ensayos, uno urinario y otro automatizado tanto en suero como en orina; en ambos casos se utiliza un anticuerpo monoclonal dirigido contra la cadena $\alpha 2$ (I). En el hueso recién formado la molécula del telopéptido se encuentra en la posición especial α y cuando el hueso envejece se transforma en la forma β . De ello, el α -CTX corresponde a hueso degradado de menor edad biológica que el β -CTX. Ambas formas pueden evaluarse independientemente por ensayos específicos, siendo el β -CTX es uno de los marcadores óseos que presentan mayor sensibilidad y especificidad del momento, pudiendo evaluarse en suero u orina en forma manual y automatizada ⁽⁴³⁾.

Enlaces (Cross-links): Hidroxiprolina, Piridolina y Deoxipiridolina.

La Hidroxiprolina es un aminoácido no es esencial que provenga de la hidroxilación de prolina, constituyendo el 10% del contenido del colágeno maduro. El 90% de la hidroxiprolina es liberado durante la degradación del colágeno tipo I, pasa a circulación, se metaboliza en el hígado y es excretado en la orina donde se encuentra en forma libre solo en un 10% ⁽⁴³⁾. Debido a que puede ser afectada por la síntesis de nuevo colágeno, alteraciones en la función hepática, la dieta y el metabolismo de la elastina presenta una escasa correlación con la resorción ósea, razón por la cual su uso ha sido relegado ⁽⁴⁵⁾.

Una vez depositados en el hueso, las fibras de colágeno forman enlaces estabilizadores. La Piridolina y Deoxipiridolina son los dos principales tipos de aminoácidos encontrados en estos enlaces, los cuales aumentan la fuerza y estabilidad de las cadenas de colágeno. La Piridolina se encuentra principalmente en el cartílago y la Deoxipiridolina se encuentra casi exclusivamente en la dentina y en el colágeno tipo I del hueso, siendo un marcador excelente de pérdida ósea ⁽⁴³⁾.

Durante la resorción ósea los enlaces cruzados se rompen proteolíticamente y su eliminación no se ve afectada por la formación de hueso nuevo ⁽⁴⁵⁾. La excreción urinaria de ambas aumenta con la edad, en pacientes con hipertiroidismo, enfermedad de Paget, menopausia, osteomalacia e hiperparatiroidismo. Se encuentran niveles urinarios elevados en pacientes con osteoporosis y los niveles disminuyen bajo el tratamiento con antirresortivos y estrógenos ⁽⁴³⁾.

Encimas osteoclásticas

La fosfatasa ácida tartrato resistente 5b (TRAP-5b) es una enzima lisosómica del osteoclasto ⁽⁴⁴⁾. Los niveles de TRAP -5b representan el número y la actividad de los osteoclastos más que el nivel de degradación ósea y su nivel de especificidad y sensibilidad son bajas, ya que otras células, además de los osteoclastos, presentan actividad TRAP. En la actualidad existen inmunoensayos con anticuerpos monoclonales específicos para la TRAP-5b ⁽⁴³⁾.

La catepsina K actúa degradando el colágeno y su nivel en suero reflejaría el número de osteoclastos, por lo que se ha sugerido como marcador de resorción. No obstante, es un marcador de nuevo desarrollo cuyo valor clínico está aún en estudio ⁽⁴⁴⁾.

4. HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con enfermedad renal crónica y tratamiento en hemodiálisis presentan una gran desmineralización ósea que se va agravando a medida que avanza el tiempo de tratamiento, aumentando su desgaste físico y llegando a presentar una alta morbilidad de fracturas y alteraciones mecánicas, lo que hace necesario establecer un umbral de fracturas mejorando las condiciones patológicas de la propia enfermedad.

5. OBJETIVOS

➤ Generales:

En primer lugar, se pretende conocer cuál es el estado de los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis, así como determinar las complicaciones óseas que se derivan.

En segundo lugar, realizar el diseño de un programa de intervención de Enfermería específico para estos pacientes, que permita mejorar su estado funcional y calidad de vida.

➤ Específicos:

1º- Determinar el umbral de fractura según densidad mineral ósea (DMO) (gr/ cm²) en cada localización anatómica (vértebra lumbar - cuello de fémur).

2º- Analizar los valores de los marcadores de metabolismo mineral y óseo, y turnover óseo en estos pacientes y su correlación con las medidas de densidad mineral ósea.

3º- Proponer, en función de los resultados obtenidos, un programa de intervención de Enfermería específico, que permita mejorar el estado funcional y la calidad de vida de este tipo de pacientes.

6. METODOLOGÍA

Participantes

Los participantes en el estudio serán todos los pacientes renales (90 en total) (*no es necesario cálculo del tamaño muestral*) del Complejo Hospitalario “Virgen de las Nieves” de Granada y cuyo seguimiento y control se lleva a cabo en las consultas de Nefrología del Centro de consultas externas “Licinio de la Fuente” de dicha ciudad. La muestra estará formada por todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión por lo que no resulta necesario ningún instrumento de muestreo y aleatorización.

➤ Criterios de inclusión:

- Estar recibiendo tratamiento renal sustitutivo en el Complejo Hospitalario “Virgen de las Nieves.

➤ Criterios de exclusión:

- No tener recogida en su historia clínica las variables del estudio.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables que van a considerarse son las siguientes:

- Edad (en años).
- Peso en Kg.
- Sexo.
- Índice de masa corporal: cociente entre el peso en Kg y la altura en metros cuadrados de los participantes del estudio.
- Tiempo en Diálisis (en años).
- Niveles de colesterol total en mg/dl obtenidos en sangre.
- Niveles de colesterol HDL en mg/dl obtenidos en sangre.
- Niveles de colesterol LDL en mg/dl obtenidos en sangre.
- Niveles de Albumina en mg/dl obtenidos en sangre.
- Niveles de Proteínas totales en mg/dl obtenidos en sangre.
- Niveles de Triglicéridos en mg/dl obtenidos en sangre.
- Niveles de Ferritina en mg/dl obtenidos en sangre.
- Niveles de Paratohormona en pg/ml en sangre.

- Medición de la densidad mineral ósea en columna lumbar y fémur mediante absorciometría dual de rayos X (DXA) con un equipo de densitometría ósea de Rx Hologic DQR-4500 expresada en gr/cm^2 .
- Niveles de densidad mineral ósea en gr/cm^3 , T-score y/o Z-score; estos niveles se obtienen mediante densitometría ósea realizada con la técnica de absorciometría dual de rayos X (DXA).
- Presencia de osteoporosis: diagnóstico mediante densitometría ósea (T-score menor de 2,5).
- Presencia de osteopenia: diagnóstico mediante densitometría ósea (T-score entre -1 y -2,5).
- Fracturas durante el año.
- Localización de fracturas.

Procedimiento

Se realizará un estudio descriptivo – correlacional. Todos estos datos serán recogidos por este doctorando durante el trabajo desempeñado desde el año 2021 y el grupo de investigación en la segunda planta (Nefrología y Hemodialisis) del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, trabajo que continúa en la actualidad.

En primer lugar, para llevar a cabo el presente estudio de investigación se solicitará el permiso al comité ético de investigación clínica del Complejo Hospitalario “Virgen de las Nieves” de Granada.

Una vez obtenidos los permisos necesarios se elaborará un listado de todos los pacientes, que reciben tratamiento dialítico del Complejo Hospitalario “Virgen de las Nieves” de Granada. Se seleccionarán las historias clínicas de aquellas personas que inicialmente cumplan criterios de inclusión, y se revisarán para ver que no existen criterios de exclusión. De estas historias se recogerán los datos correspondientes a las variables del estudio y se creará una base de datos. El análisis de los datos se realizará a partir del programa estadístico IBM SPSS Statics 20 para Windows. Se estudiarán frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, así como medias y desviaciones típicas para las variables cuantitativas. Además, se realizarán el estudio de tablas de contingencia 2x2 mediante el estadístico χ^2 con el establecimiento del valor h^2 , y análisis de varianza para valorar el grado de dependencia entre las variables. Una vez obtenidos y en función de

las variables fracturas, datos de la densidad mineral ósea y niveles hormonales y analíticos se determinará el umbral de fractura.

Para la validación de la escala y una vez terminada la tesis, puesto que el objetivo de esta tesis es crear ese instrumento con los datos y valoraciones de estos pacientes, se propondrá un estudio intercentro de este instrumento tanto a nivel nacional como internacional, siendo el origen la consulta de Nefrología de este hospital como parte interesada en la consecución de esta herramienta.

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El presente proyecto de tesis doctoral con formato clásico está compuesto de dos estudios de cohortes prospectivos desarrollados en el Hospital Virgen de las Nieves de Granada.

Los resultados y discusión se presentan en la forma en que han sido previamente publicados/sometidos en revistas científicas (Anexo 1 y Anexo 2) y que quedan reflejados a continuación:

Trabajo 1: FJ. Gutierrez-Barrera, R. Fernández. Study of bone mineral density and fracture threshold in patients on hemodialysis. West Indian Medical Journal JCR: Factor de impacto 0.1, Q4 166 de 167 MEDICINE, GENERAL & INTERNAL

Objetivo 1º - Determinar el umbral de fractura según densidad mineral ósea (DMO) (gr/ cm²) en cada localización anatómica (vértebra lumbar - cuello de fémur).

Las mujeres en Hemodiálisis presentaron mayor IMC que los hombres, en cambio presentaron menor peso y menor talla que estos (Tabla 1). En cuanto a la DMO los hombres presentaron mayor contenido mineral óseo que las mujeres en todas las zonas medidas (Tabla 2). El peso de los pacientes presentó un alto índice de correlación con la DMO (Tabla 3). Las mujeres presentaron una media de PTH basal más baja que la de los hombres: mujeres: 226,31 ± 121,5; Hombres 323 ± 122,51. Se observó una gran correlación entre los valores de PTH y las fracturas ($r = 0,655$ $p < 0,0001$), y las fracturas con el T-score (Tabla 4).

Tabla 1. Comparación de IMC, peso y talla por género

Sexo	IMC	Peso (Kg)	Talla (m)
Mujer	28.065 ± 4.66	64.06±12.64	1.50±0.064
Hombre	24.79 ± 3.70	67.63±12.11	1.65± 0.07

Valores: media ± Desviación estándar.

Tabla 2. Densidad Mineral Ósea por género

Gen.	Densidad Mineral Ósea							
	Cuello F.	Troc.	Intertroc.	1/3 femur	Ward	L2	L3	L4
M	0.6 ± 0.11	0.4 ± 0.12	0.8 ± 0.19	0.7 ± 0.15	0.4 ± 0.16	0.8 ± 0.18	0.8 ± 0.16	0.8 ± 0.17
H	0.7 ± 0.14	0.6 ± 0.13	0.9 ± 0.18	0.8 ± 0.15	0.5 ± 0.14	0.9 ± 0.17	0.9 ± 0.16	0.9 ± 0.22

Valores: media ± Desviación estándar.

Tabla 3: Correlaciones entre DMO peso y talla

	Densidad Mineral Ósea							
	Cuello F.	Troc.	Intertroc.	1/3 femur	Ward	L2	L3	L4
Peso r:	0.401	0.456	0.453	0.458	0.295	0.318	0.312	0.253
Talla r:	0.350	0.477	0.318	0.377	0.264	0.359	0.391	0.417

p < 0.05

Tabla 4: Correlaciones entre Fracturas y T-score

	T- score							
	Cuello F.	Troc.	Intertroc.	1/3 femur	Ward	L2	L3	L4
Fracturas:	-0.250	-0.288	-0.238	-0.240	-0.312	0.015	-0.106	-0.099

p < 0.05

Se observó una correlación negativa entre los índices de masa corporal basal y los valores de PTH ($r = -0.421$ $p < 0,029$). Cuando comparamos los valores DMO con las categorías de IMC, podemos observar que a medida que aumentan los valores de IMC también lo hacen los valores de DMO (Tabla 5). Se encontró una correlación negativa entre calcificaciones vasculares y los valores de DMO (Tabla 6). En cuanto a los valores de laboratorio, se encontró que la media de las determinaciones de Ca, P, Ca x P, FA, FATR y Oc eran más baja entre aquellos que presentaban calcificaciones vasculares que entre los que no presentaban ninguna, a excepción de la PTH y la FAO (Tabla 7). Los valores bioquímicos de Fósforo, Producto de Calcio x Fósforo, Fosfatasa Alcalina, Fosfatasa Acida (FATR), dieron un resultado mayor en mujeres que en hombres mientras que el Calcio, la PTH intacta, la Fosfatasa Acida Ósea (FAO) y la Osteocalcina presentaron un mayor índice en hombres que en mujeres (Tabla 8). No hubo una gran correlación entre los parámetros bioquímicos de turnover óseo con calcificaciones vasculares y los de DMO (Tabla 9). El análisis de regresión lineal demuestra que, cuando se considera la fractura como variable dependiente, existe un coeficiente de determinación importante ($R^2: 0,539$) con el valor de la PTH y la ponderación del valor de la DMO en el triángulo de Wards. En la Tabla 10 y 11 se evidencia que la combinación de estos dos valores incrementa la precisión para el cálculo de del riesgo de fracturas, como variables predictoras.

Tabla 5: Comparación categorías de IMC con DMO

IMC	DMO gr/cm ²							
	Cuello F.	Trocanter	Intertroc.	1/3 femur	Ward	L2	L3	L4
<20	0,62 ± 0,15	0,52 ± 0,07	0,86 ± 0,18	0,71 ± 0,14	0,48 ± 0,16	0,86 ± 0,03	0,87 ± 0,06	0,83 ± 0,03
20 a 25	0,66 ± 0,13	0,54 ± 0,14	0,87 ± 0,18	0,74 ± 0,16	0,49 ± 0,17	0,89 ± 0,15	0,90 ± 0,15	0,91 ± 0,18
26 a 30	0,69 ± 0,13	0,57 ± 0,15	0,97 ± 0,19	0,80 ± 0,17	0,51 ± 0,09	0,91 ± 0,20	0,93 ± 0,28	0,92 ± 0,06
>30	0,67 ± 0,15	0,58 ± 0,13	0,98 ± 0,18	0,81 ± 0,16	0,54 ± 0,13	0,98 ± 0,22	0,96 ± 0,22	0,95 ± 0,24

Valores: media ± Desviación estándar.

Tabla 6: Correlación ente valores de T-score y calcificaciones vasculares

	T- score							
	Cuello F.	Troc.	Intertroc.	1/3 femur	Ward	L2	L3	L4
Calci vasc:	-0.309	-0.247	-0.274	-0.284	-0.363	-0.413	-0.432	-0.398

p< 0.05

Tabla 7: Valores de laboratorio y calcificaciones vasculares

	Calcificaciones vasculares	Media	Desviación típica
Calcio	no	9,7444	,71434
	si	9,2118	,75157
Fósforo	no	5,2778	1,42897
	si	4,8824	1,02178
Producto CaxP	no	48,4614	19,94851
	si	45,2353	11,56331
PTH	no	188,89	121,832
	si	314,89	329,711
ALP	no	323,22	236,799
	si	317,35	337,636
bALP	no	16,6111	18,97601
	si	25,2956	42,71024
FATR	no	6,11	1,537
	si	5,82	1,879
Osteocalcina	no	38,233	45,0517
	si	29,800	24,0248

Valores: media ± Desviación estándar.

Tabla 8. Valores de laboratorio por genero

Marcadores	Género	N	Media	SD
Cálcio	mujer	33	9,2643	0,74173
	hombre	40	9,5500	0,80397
Fósforo	mujer	33	5,1714	1,21682
	hombre	40	4,8417	1,12852
Producto CaxP	mujer	33	48,0975	13,61480
	hombre	40	44,2550	14,92724
iPTH basal	mujer	33	226,36	121,565
	hombre	40	323,00	388,050
FA	mujer	33	359,57	332,326
	hombre	40	272,50	267,657
FAO	mujer	33	16,7371	15,13373
	hombre	40	29,0827	51,73137
FATR	mujer	33	6,14	1,460
	hombre	40	5,67	2,060
Osteocalcina	mujer	33	31,636	33,7540
	hombre	40	33,983	31,6858

Valores: media \pm Desviación estándar.

Tabla 9. Correlación entre parámetros bioquímicos Turnover óseo y calcificaciones vasculares

		Calcio	fósforo	CaxP	PTH	FA	FAO	FATR	Oc
Calcificaciones	r	-0,336	-0,165	-0,106	0,215	-0,009	0,119	-0,080	-0,127
	Sig.	,093	,422	,621	,282	,963	,571	,697	,536

Tabla 10. Regresión lineal, resumen del modelo^{b,c}

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado- corregida	Error típico de la estimación
1	,734 ^a	,539	,520	,156

a. Variables predictoras: (Constante), PTH basal

b. Variable dependiente: fractura

c. Regresión de mínimos cuadrados ponderados - Ponderada por triángulo de Ward.0 (gr/cm2)

Tabla 11. Coeficientes^{a,b} de la ecuación: Fractura, PTH, DMO triángulo de Ward.

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	-,101	,052		-1,937	,000
	iPTH basal	,001	,000	,734	5,403	,000

a. Variable dependiente: fractura

b. Regresión de mínimos cuadrados ponderados - Ponderada por triángulo de Ward (gr/cm²)

Riesgo de Fractura = -0.101 + Valor PTH (0,001)

donde más hacia valor 0 menos riesgo, más hacia 1 más riesgo.

Trabajo 2: FJ. Gutierrez-Barrera, R. García-Perez, R. Fernández-Castillo, A. Liñán-González. Longitudinal study of the body mass index and biochemical nutritional parameters of patients in dialysis. *Rev Nefrol Dial Traspl.* 2023;43(2):96-105. UROLOGY & NEPHROLOGY 2021 90/90 Q4

Objetivo 2º- Analizar los valores de los marcadores de metabolismo mineral y óseo, y turnover óseo en estos pacientes y su correlación con las medidas de densidad mineral ósea.

Los niveles medios de proteínas totales fueron descendiendo progresivamente desde el primer al quinto año de estudio (Tabla 3). Nuestro laboratorio establece como rangos de referencia un mínimo de 6 y un máximo de 8,3 g/dl. de proteínas totales plasmáticas. Durante el primer año no se registró ningún valor por debajo de 6 g/dl. en cambio, en el segundo año el 40,4% correspondieron a valores por debajo de 6 g/dl, en el tercero un 34% , el cuarto año un 25,5%, y durante el quinto año un 25,4 %, ninguno de los pacientes del estudio presentó niveles de proteínas plasmáticas por encima de los valores de referencia del laboratorio.

Los niveles medios de albúmina plasmática también descendieron significativamente durante los cinco años del estudio como puede apreciarse en la tabla 3. Durante el primer año tampoco se registró ningún valor por debajo de lo valores normales (3,4 - 5,4 g/dl), en cambio al segundo año un 16,1 % estaba por debajo del mínimo de referencia, al tercer año un 35,7%, al cuarto año un 48,2%, y al quinto año un 49,6 % ninguno de los pacientes del estudio presentó niveles de albúmina plasmática por encima de los valores de referencia del laboratorio.

En cuanto a los niveles de colesterol total, se produjo también un descenso de los valores desde el primer al quinto año de estudio (Tabla 3), encontrándose por debajo del valor mínimo de referencia (150 mg/dl) el 7,1% durante el primer año, un 28,6% durante el segundo año, 29,2% el tercer año, 47% durante el cuarto año y un 48,2 durante el 5º año. Se determinaron valores comprendidos entre mínimos de 79 mg/dl y máximos de 305 mg/dl. En esta ocasión tampoco ninguno de los pacientes del estudio presentó niveles de colesterol total por encima de los valores de referencia del laboratorio (200-240 mg/dl).

Se realizaron 1161 determinaciones de transferrina plasmática, considerando por nuestro laboratorio valores de referencia normales, los niveles situados entre 200 a 405 mg/dl. Se produjo también un descenso de los valores de transferrina desde el primer al quinto año de estudio (Tabla 3). El 9% presentaron valores de transferrina plasmática bajos durante el primer año, el 15,3% correspondieron a valores bajos durante el segundo año, el 41,1% al tercer año, un 42,7% al cuarto año y un 41.6% al quinto año.

Tabla 3: Valores de los parámetros bioquímicos nutricionales de los pacientes en estudio.

Bioquímica	Año	Media	Desviación. Std.	Mínimo	Máximo
Colesterol total	1°	180,72	39,549	111	239
	2°	167,31	40,202	109	237
	3°	162,54	36,536	93	240
	4°	157,70	33,673	79	239
	5°	156,95	31,031	86	233
Proteínas totales	1°	7,440	0,5806	6,1	8,3
	2°	6,605	0,6890	5,1	8,1
	3°	6,569	0,5413	5,4	8,3
	4°	6,502	0,4901	4,5	7,9
	5°	6,499	0,4586	4,4	7,8
Albúmina	1°	4,5333	0,31734	3,90	5,10
	2°	4,0010	0,44508	2,10	4,80
	3°	3,7344	0,31564	2,60	4,30
	4°	3,7195	0,35107	2,50	4,60
	5°	3,5951	0,40905	2,30	4,30
Transferrina	1°	243,41	52,804	117	391
	2°	188,73	48,471	83	367
	3°	164,59	32,028	28	381
	4°	167,52	31,917	73	273
	5°	165,24	33,586	55	324

Tanto los valores de proteínas totales, albúmina plasmática, colesterol total y transferrina descendieron durante el tiempo de estudio con diferencia estadísticamente significativa $P < 0,0001$, en cambio, cuando comparamos los valores medios de IMC durante los cinco años de seguimiento observamos que no arrojan diferencias estadísticamente relevantes $P < 0,805$, pero podemos observar que desde el inicio del estudio todos los pacientes se mantienen en estadios de sobrepeso grado 1 (Tabla 4). Cuando observamos los valores medios de IMC clasificados según la OMS y los comparamos por año de estudio observamos como va aumentando cada año la proporción de pacientes con sobrepeso 1 y obesidad (Tabla 5).

Tabla 4: Evolución de los valores medios anuales del IMC en la población de estudio.

Años	Media	Desviación St.	Mínimo	Máximo
1°	25.60	3.82	18.2	31.6
2°	25.01	3.62	17.2	31.4
3°	25.37	3.46	18.2	37.8
4°	25.04	3.94	16.3	37.6
5°	25.16	4.04	16.1	37.2

Tabla 5: Evolución de los valores medios anuales de las categorías de IMC según OMS en la población de estudio.

IMC	Años				
	1°	2°	3°	4°	5°
< 18,5 Bajo Peso	14.3%	14.6%	5.5%	9.2%	10.5%
18,5 a 25 Normal	26.2%	37.1%	50.5%	46.8%	44.7%
25 a 30 Sobrepeso	54.8%	47.2%	34.9%	35.5%	31.6%
>30 Obeso	4.8%	5.6%	9.2%	8.5%	13.2%

Como se puede observar en la en los grafico de supervivencia (Figura 1:A y B), en el estudio de los pacientes con IMC < 23kg/m² y niveles de albumina <3,8 g/dl con desnutrición presentan una supervivencia mucho menor que los pacientes no desnutridos.

Figura 1-A: Gráfico de Supervivencia de Kaplan Meier entre pacientes con albúmina <3,8 g/dl con y sin desnutrición.

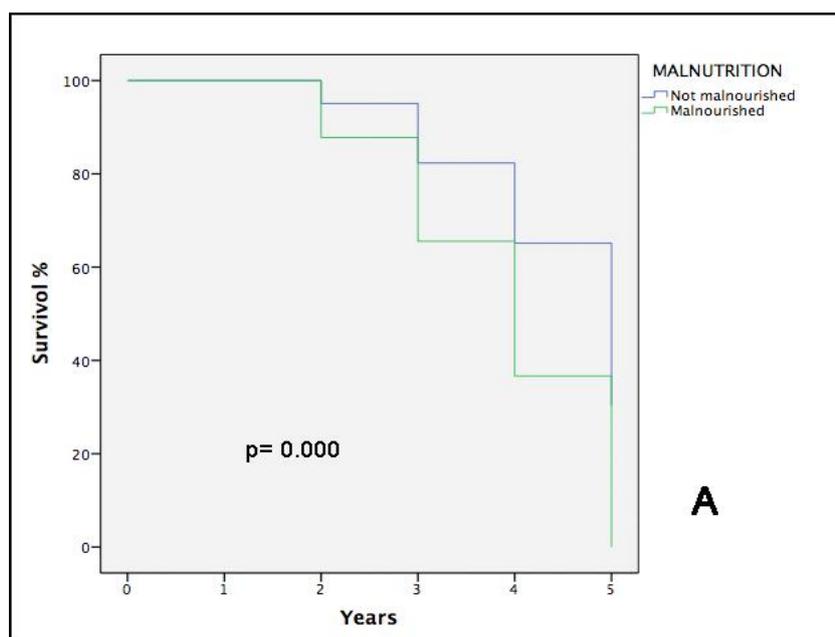
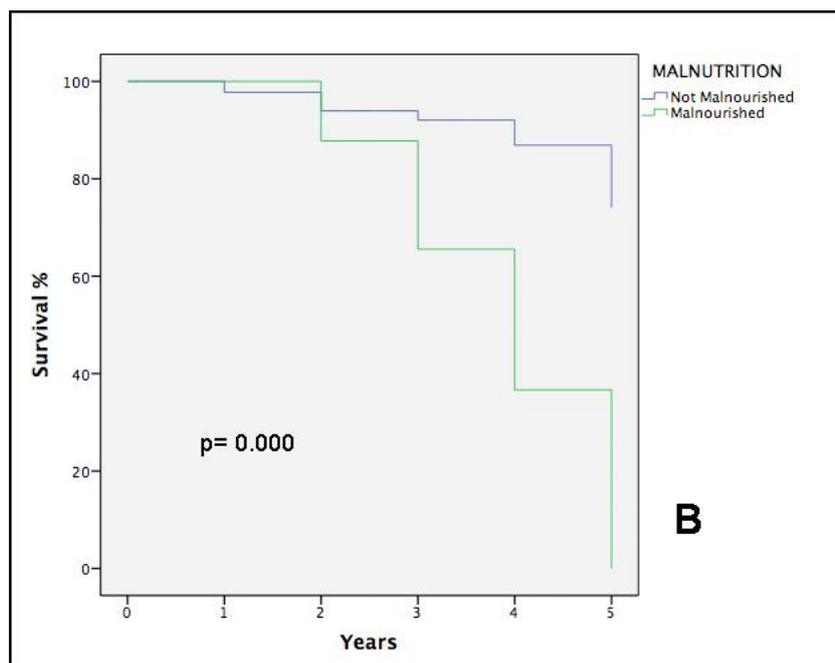


Figura 1-B: Gráfico de Supervivencia de Kaplan Meier entre pacientes con IMC < 23kg/m² con y sin desnutrición.



Objetivo 3º- Proponer, en función de los resultados obtenidos, un programa de intervención de Enfermería específico, que permita mejorar el estado funcional y la calidad de vida de este tipo de pacientes.

Plan de entrenamiento físico para pacientes sometidos a Terapia Renal Sustitutiva (TRS): Hemodiálisis.

Tradicionalmente la práctica de ejercicio físico no se recomendaba a los pacientes con enfermedad renal crónica por la posibilidad de deteriorar la función renal y aumentar la proteinuria ^(46,47), sin embargo, estudios recientes han demostrado que el ejercicio físico aporta beneficios sobre el perfil metabólico, el sobrepeso y la hipertensión, reduciendo el riesgo de enfermedades cardiovasculares y de trastornos psicosociales, factores estrechamente relacionados con aspectos clínicos, funcionales y de calidad de vida ^(48, 49).

A pesar de las evidencias científicas existentes en cuanto a los beneficios que tiene la práctica de ejercicio físico, estos programas no se están instaurando de manera generalizada ni de igual manera que las recomendaciones dietético-nutricionales ^(50,51).

El ejercicio realizado en estudios con pacientes en hemodiálisis principalmente es de tipo aeróbico o combinado (aeróbico y de fuerza muscular), aunque en la actualidad se está haciendo hincapié en la importancia del trabajo de fuerza debido a los cambios en estructura y en función que experimenta la musculatura de estos pacientes. Las intervenciones con ejercicio físico con estos pacientes pueden ser de dos tipos diferentes: intradiálisis, llevada a cabo al mismo tiempo que la sesión de hemodiálisis e interdiálisis o ambulatoria, llevada a cabo fuera de la sesión de hemodiálisis pudiendo esta estar dirigida por un profesional o por el mismo paciente en su domicilio bajo unas indicaciones previas. Ambas modalidades arrojan una mejora de la capacidad cardiorrespiratoria y de la fuerza muscular, no obstante, diferentes estudios refieren que la modalidad intradiálisis asegura una mayor adherencia y seguridad de estos programas ^(50,51).

Intervención con ejercicio físico intradiálisis

Los pacientes realizarán un programa de ejercicio físico combinado donde se trabajará la resistencia cardiovascular y la fuerza/resistencia muscular. Se llevarán a cabo sesiones con una duración de entre 20-25 minutos cada una de ellas, realizadas durante la segunda hora de diálisis y distribuidas en dos entrenamientos semanales, cada semana una sesión de entrenamiento cardiovascular y una de entrenamiento de fuerza/resistencia. El

ejercicio para desarrollar será individualizado y adaptado a la condición física basal de cada paciente y será supervisado por el personal de sala, asegurando el buen estado del paciente durante las sesiones de entrenamiento ^(50,51).

En la sesión de resistencia cardiovascular se hará un trabajo aeróbico continuo mediante el uso de un pedalier sujeto al sofá/cama de diálisis. Los pacientes pedalearan a una intensidad leve-moderada durante 25 minutos. En las primeras sesiones, en función de la condición física basal de cada paciente, el tiempo total se dividirá con 1 o 2 descansos de entre 1 y 2 minutos, hasta que el paciente sea capaz de alcanzar los 25 minutos seguidos ^(50,51).

En la sesión de fuerza/resistencia muscular se trabajará mediante la realización de ejercicios isotónicos e isométricos, estableciendo el número de repeticiones y series en función de la condición física basal de cada paciente y en función de su tolerancia. Se empezará con 1 o 2 series de 10-15 repeticiones cada ejercicio hasta alcanzar 3 series de 15 repeticiones de este. Después se podrá introducir material en los ejercicios (gomas elásticas, pelotas, pesas...) a aquellos pacientes que lo soliciten y toleren ^(50,51).

La intensidad de las sesiones se irá ajustando a partir de la percepción del esfuerzo del propio paciente medido mediante la escala de Borg clásica (clasificación del esfuerzo entre 6 y 20 siendo 20 el esfuerzo máximo) y buscando alcanzar una sensación entre 12 y 15 para conseguir el esfuerzo moderado pautado ^(50,52).

Antes y después de cada sesión se recogerán datos sobre tensión arterial y frecuencia cardiaca, así como información sobre los efectos y sensaciones de la sesión anterior: fatiga excesiva, molestias, dolor, hipotensión... ^(50,52).

- **Sesión de resistencia cardiovascular (ejercicios aeróbicos continuos):
Pedalier sujeto al sofá/cama.**
- **Sesión de resistencia/fuerza muscular (ejercicios isotónicos e isométricos):**

Tren inferior

Empezaremos con el tren inferior en la cual se realizará movilidad de cadera, rodilla y de tobillo en diferentes planos anatómicos para así dar más variedad al entrenamiento del paciente.

Se realizará de manera progresiva en la cual se empezará desde una posición de inicio decúbito supino y a partir de ahí el sujeto realizará la sesión de entrenamiento.

Los ejercicios se realizarán en torno a un rango de 10-15 repeticiones ya que dependerá del nivel de condición física del sujeto, experiencias anteriores con el ejercicio físico y estado actual del paciente por el tratamiento.

Algunos ejercicios tendrán unas repeticiones diferentes ya que constarán de movimientos isométricos (se mencionará en el apartado de cada ejercicio en caso de cambio de repeticiones).

Se realizarán 3 series de cada ejercicio con descanso de 1-2 minutos (DEPENDIE del SUJETO) con un rango de repeticiones estimado anteriormente.

1. El sujeto se colocará en posición de inicio hacia arriba con los pies extendidos **(decúbito supino)**.



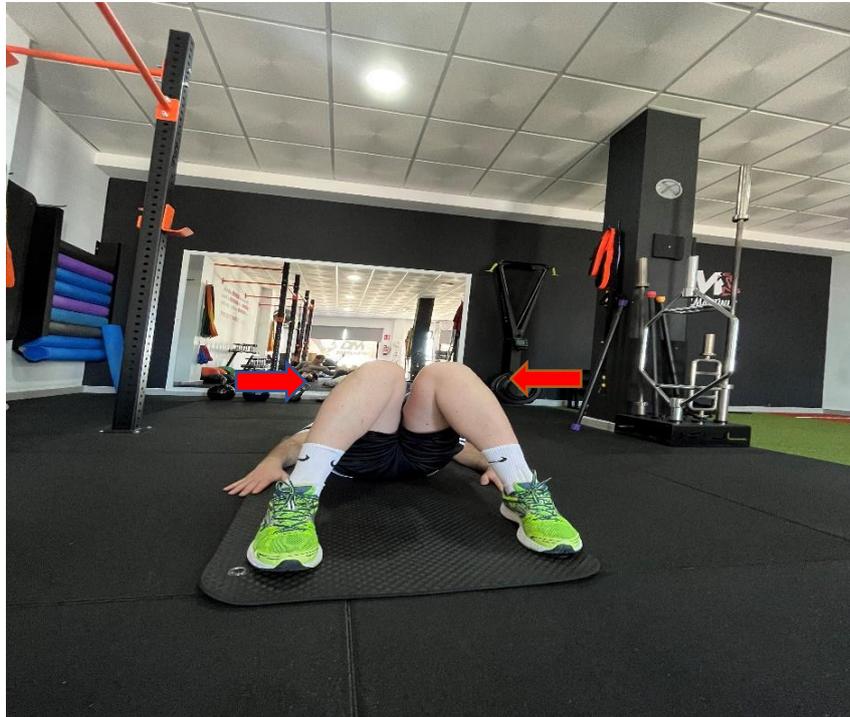
2. Luego, el paciente realizará una **flexión de rodilla y de cadera.**



3. Realizar una **extensión de la cadera** desde la flexión de rodilla y cadera derivada del ejercicio anterior.



4. Realizar **aducción y rotación interna en la cadera** desde la flexión de rodilla y cadera derivada del ejercicio 2.



5. En posición del ejercicio 2, se realizará una **abducción y rotación externa de cadera.**



6. Empezaremos con la movilidad del tobillo, realizando movimientos claves para habilidades motrices básicas como caminar.

6.1 Movilidad del **tobillo**, realizando una **dorsiflexión** (importante para la pisada al caminar).



6.2 Movilidad de **tobillo** realizando una **flexión plantar**.



Tren superior

De seguido, se realizará en la misma sesión una movilidad en el tren superior de los cuáles se realizarán ejercicios de movilidad de hombro, codo y ejercicios de isometría mediante la fuerza isométrica para trabajar con nuestro paciente. Realizaremos movimientos en diferentes planos para enriquecer al sujeto de movimientos.

Los ejercicios se realizarán en torno a un rango de 10-15 repeticiones ya que dependerá del nivel de condición física del sujeto, experiencias anteriores con el ejercicio físico y estado actual del paciente por el tratamiento.

Algunos ejercicios tendrán unas repeticiones diferentes ya que constarán de movimientos isométricos (se mencionará en el apartado de cada ejercicio en caso de cambio de repeticiones).

Se realizarán 3 series de cada ejercicio con descanso de 1-2 minutos (DEPENDIENDO del SUJETO) con un rango de repeticiones estimado anteriormente.

1. El paciente se colocará en posición decúbito supino en la cuál con la palma de la mano va a realizar **fuerza extensora en la articulación del hombro.**

Este ejercicio es isométrico y se realizará la fuerza hacia abajo (cama), por lo tanto, se realizará 5 repeticiones del ejercicio de 2-3 segundos de isometría de fuerza extensora.



2. El paciente realizará una **flexión de hombro a 90°** respecto al tronco.



3. De seguido, en la posición del ejercicio 2, se realizará un **flexión-extensión del codo.**



4. En posición del ejercicio 2, trabajaremos **la rotación externa y abducción del hombro.**



5. De seguido del ejercicio 4, **rotación interna y aducción de hombro.**



6. Terminaremos la movilidad de hombro con una **flexión a 180°** respecto al tronco.



Beneficios de la práctica de ejercicio físico en la modalidad intradiálisis:

- Mejora los valores de la sesión de diálisis.
- Menor fatiga tras la sesión de diálisis.
- Aumenta la funcionalidad a la hora de realizar actividades de la vida cotidiana.
- Contribuye a la mejora de la capacidad cardiorrespiratoria y la fuerza muscular, tanto de las extremidades superiores como inferiores.

Intervención con ejercicios físicos interdiálisis

La práctica de cualquier otro ejercicio físico, incluso el más sencillo que podamos imaginar como por ejemplo caminar, ya produce reducciones tanto de la tensión arterial como de la frecuencia cardiaca, previniendo enfermedades cardiovasculares, principal causa de muerte en este tipo de pacientes. No obstante, si no nos gusta caminar, podemos llevar a cabo otro tipo de actividades como por ejemplo montar en bicicleta, siempre que se mantenga una intensidad que nos permita hablar con la persona de al lado o consigo mismo. También es importante evitar realizar actividad física con presiones arteriales previas iguales o mayores a 180-105 mmHg, así como evitar actividades de mucho

impacto cuando se tengan problemas óseos derivados de la enfermedad renal por el riesgo de fracturas o rupturas tendinosas ^(53,54).

Como ya hemos mencionado anteriormente, también es importante trabajar la fuerza, sobre todo mediante ejercicios globales y recomendable bajo la supervisión de profesionales de manera que podamos obtener el máximo beneficio sin la aparición de efectos secundarios. Para ello debemos controlar la intensidad a la hora de realizar estos ejercicios dejando siempre unas 3-4 repeticiones en la recámara, ya que el ejercicio muy intenso podría deteriorar nuestra función renal ^(53,54).

Otro punto en el que el ejercicio nos ayuda es en la creación de la fistula arteriovenosa, ya que la práctica de este puede incrementar el diámetro de la vena, mejorando así la permeabilidad de esta. Aquí sobresale el ejercicio de fuerza, especialmente el isométrico (no genera movimiento) llevándolo a cabo con apretones a una pelota o cojín blando ⁽⁵³⁾.

Realizaremos tres series de **presión manual** con la **muñeca** para trabajar la **fuerza isométrica** del tren superior.

Se realizará fuerza en torno a una pelota 5 repeticiones de 3-4 segundos cada una un total de 3 series (al igual que el resto de los ejercicios).



También es útil realizar ejercicios aeróbicos de intensidad moderada ya mencionados en el apartado anterior como caminar o montar en bici, los cuales realizaremos media hora antes (durante una hora) de la sesión de diálisis favoreciendo así un aumento de la permeabilidad de la fistula ⁽⁵³⁾.

Recomendaciones dietético – nutricionales para pacientes sometidos a Terapia Renal Sustitutiva (TRS): Hemodiálisis.

Introducción

Al igual que ocurre en otras etapas especiales de la vida como la infancia, la adolescencia y el embarazo, cuando es necesaria la Terapia Renal Sustitutiva (Hemodiálisis), es fundamental mantener una adecuada nutrición ⁽⁵⁵⁾.

La malnutrición se asocia a un mal estado de salud capaz de favorecer la aparición de signos y síntomas que son causa de ingreso hospitalario, tales como ⁽⁵⁵⁾:

- Dificultad y retraso en la cicatrización de heridas.
- Infecciones.
- Sobrecarga de volumen: aparición de edemas por insuficiencia cardiaca congestiva, déficit de albumina y proteínas en general y pérdida de masa corporal (grasa y músculo).

La mayoría de los pacientes presentan algún signo de malnutrición al iniciar la diálisis como consecuencia de las restricciones de proteínas en pre-diálisis. Además, las cifras elevadas de urea en sangre pueden generar inapetencia, náuseas y vómitos ^(56,57).

Generalmente con el inicio de la diálisis esto suele mejorar y si además se amplía la dieta del paciente, este, no solo mantendrá su peso, sino que será capaz de ganar algunos kilos. A pesar de las restricciones y prohibiciones aconsejadas, en diálisis se puede conseguir una dieta equilibrada ^(56,57).

Se aconseja:

- **Calorías: 35 K cal/Kilo de peso ideal/Día**
- **Proteínas: 1-1,2 gr./Kg. /día**

Estas cifras no son estrictas, cada persona puede tener unas necesidades en función de su actividad física, edad...pero nos orientan sobre lo que se debe comer. Así los alimentos

ricos en calorías tienen que estar presentes en nuestra dieta diaria (pastas, arroces y patatas). Las legumbres, ricas en calorías y proteínas, se deben consumir siguiendo siempre los consejos de remojo y doble cocción. Las carnes y los pescados nos aportan proteínas, aunque son ricos en fósforo. Las grasas deben ser preferiblemente de origen vegetal (aceites de oliva o girasol) ^(58,59).

Generalidades

1. Cambio de la dieta pre-diálisis a hemodiálisis.

La dieta que se ha seguido hasta ahora ha sido una dieta pobre en proteínas o hipoproteica, es decir con una gran restricción de proteínas en la alimentación. Esta situación cambiara al empezar la hemodiálisis. La dieta generalmente es libre con algunas restricciones y algunos cuidados específicos al prepararla ⁽⁵⁹⁾.

Si no hay otra patología asociada, la dieta será normal, pobre en sal o sin sal.

Sin fruta ni zumo (en algunos casos se permite una fruta al día, se especifica a cada paciente).

Sin leche ni derivados y con restricción de líquidos dependiendo de la diuresis residual de cada paciente (orina en 24 horas) ⁽⁶⁰⁾.

2. Contenidos específicos recomendados

Sal y líquidos: En la insuficiencia renal crónica la eliminación de sodio y agua mediante la orina está disminuida por lo que la ingesta de sodio (sal) depende de las cifras de tensión arterial y de la orina residual. Si se conserva un buen volumen de orina, solo se requiere una ligera reducción de sodio, siempre que la tensión arterial sea normal. Si no orina nada o es hipertenso la ingesta de orina debe restringirse de 40 a 80 mEq/día, aproximadamente 1-2 gr./día. Si se abusa de la sal aparecerá la sed que dará lugar a un aumento de la ingesta de agua ^(61,62).

Potasio: Mineral cuya función principal es controlar la contracción muscular, el mantenimiento de la presión sanguínea y la transmisión de los impulsos nerviosos. En la insuficiencia renal crónica el potasio se acumula en la sangre y cuando los niveles son muy elevados pueden ocasionar debilidad muscular, temblores, fatiga y en casos graves una parada cardíaca. Los pacientes en hemodiálisis deben restringir la ingesta de potasio entre 50 a 70 mEq /día, aproximadamente de 1,8 a 2 gr./día.

El potasio se encuentra en la mayoría de los alimentos, sobre todo en frutas, frutos secos, verduras y legumbres, pero al ser soluble en agua gran parte de este puede eliminarse de los alimentos mediante técnicas culinarias como el remojo y la doble cocción ^(62,63).

Fósforo, la vitamina D y el calcio: En la insuficiencia renal crónica, el fósforo es indirectamente responsable del deterioro progresivo de los huesos ya que al no ser eliminado por el riñón se acumula en la sangre hasta cantidades perjudiciales para la salud. Por otra parte, el riñón es el encargado de activar la vitamina D procedente de la dieta para que se pueda absorber el calcio de la comida. Cuando el riñón no funciona correctamente esta actividad no se puede llevar a cabo. La ingesta de fósforo recomendada es de 0,6 a 1,2 gr./día ^(62,63).

Vitaminas: Las vitaminas son esenciales para la vida y deben ser aportadas con la alimentación. Podemos diferenciar dos grupos:

- Vitaminas hidrosolubles: solubles en agua como las vitaminas B y C que se encuentran fundamentalmente en frutas y verduras.
- Vitaminas liposolubles: solubles en grasa como las vitaminas A, D, E y K que se encuentran en ciertos alimentos grasos.

3. Nutrientes

Proteínas: Las proteínas según su procedencia pueden ser de origen animal, presente en carnes, embutidos, vísceras, pescados, mariscos, huevos, leche y derivados y de origen vegetal, presentes en cereales y legumbres.

Las recomendaciones de consumo de proteínas son de 1 a 1,2 gr. por kilo de peso y se aconseja que al menos la mitad de estas proteínas deben ser de un alto valor biológico como las contenidas en carnes, pescados y huevos ⁽⁶³⁾.

Hidratos de carbonos: Principal fuente de energía de nuestro organismo. Se encuentran fundamentalmente en alimentos de origen vegetal (frutas, verduras, tubérculos, hortalizas, legumbres, cereales, arroz, azúcar, miel...). Se aconseja que el 50-60% de las calorías consumidas sean mediante legumbres, cereales, arroz y pastas ⁽⁶³⁾.

Grasas: Principal reserva energética de nuestro organismo, aportando cantidades considerables de calorías.

Podemos diferenciar varios tipos de grasas ^(63,64):

- Grasas saturadas: Las encontramos fundamentalmente en alimentos de origen animal (excepto el pescado) y en algunos de origen vegetal (aceite de palma y coco). Estas son menos recomendables porque incrementan los niveles de colesterol en sangre.
- Grasas monoinsaturadas: El alimento más representativo es el aceite de oliva, rico en ácido oleico. Su impacto sobre el colesterol es neutro, sin embargo, está demostrado que el ácido oleico incrementa el HDL (colesterol bueno) y disminuye el LDL (colesterol malo).
- Grasas poliinsaturadas: Presentes en los ácidos vegetales y en grasas de pescados. También bajan el nivel de colesterol, pero no son tan beneficiosas como las anteriores, ya que también disminuyen el HDL.

4. Consejos generales para preparar las comidas ⁽⁶⁴⁾.

- Las verduras y hortalizas que se utilizan en la preparación de los diferentes platos deben estar previamente hervidos y desechar al agua de cocción.
- Las ensaladas frescas son ricas en potasio y deben evitarse salvo que se utilice la técnica del remojo y cambio de agua.
- Las patatas una vez peladas y picadas tienen que estar en remojo varias horas antes de cocinarlas.
- Las legumbres secas tienen que estar en remojo al menos 8 horas antes de preparar la comida (tirar agua de cocción).
- Utilizar como condimento ajo, perejil, aceite de oliva, especias en general, plantas aromáticas y limón (este utilizar con moderación).
- No utilizar pastillas de caldo concentrado, sopas de sobre, salsas preparadas y en general comidas en lata por su elevado contenido en sodio (sal).
- Emplear aceite de oliva o de girasol, pero nunca utilizarlas mezcladas.
- Llevar una dieta variada haciendo cinco comidas diarias e incluso seis en caso de pacientes diabéticos.
- Tomar a diario carne o pescado y de 2 a 4 huevos a la semana.
- Evitar o moderar la ingesta de alcohol y bebidas carbonatadas.
- Tomar las frutas permitidas por su bajo contenido en potasio.

5. Tablas de composición de los alimentos

Tabla 1 – Frutas	
GRUPO 1	
FRUTAS / 100 gr	POTASIO (mg)
Peras en conserva	71
Sandía	73
Piña en conserva	97
Melocotón en almíbar	110
Manzana	120
Peras	130
Limón	135
Fresa	150
Mandarinas	155
Caqui	174
Naranja	175
Frambuesa	180
Mango	190
GRUPO 2	
FRUTAS / 100 mg	POTASIO (mg)
Membrillo	203
Granada	204
Papaya	211
Fresón	212
Higo común	218
Piña natural	228
Uva blanca	245
Ciruela	250
Melón	260
GRUPO 3	
FRUTAS / 100 mg	POTASIO (mg)
Níspero	258
Uva negra	265
Cereza	267
Albaricoque	294
Nectarina	294
Kiwi	295
Guindas	318
Plátano	380
Castaña	530
Dátil	750
Ciruela seca	950
Higo seco	983

Tabla 2 – Verduras	
VERDURAS / 100 mg	POTASIO (mg)
Maíz dulce en conserva	16
Judías verdes en lata sin liquido	95
Champiñón en lata sin liquido	127
Guisante congelado	135
Cebolla	137
Pepino	140
Espárragos en lata	166
Pimientos	186
Calabacín	202
Col lombarda	210
Repollo	228
Habas tiernas	230
Rábanos	240
Espárragos frescos	240
Judías verdes	256
Espinaca en lata	260
Tomate fresco	268
Brócoli	290
Apio	291
Lechuga	300
Berenjena	300
Puerro	300
Zanahoria	311
Guisante fresco	315
Acelga	320
Espinaca congelada	385
Coliflor	400
Escarola	400
Boniato o Batata	400
Endibia	400
Patata	410
Alcachofa	430
Calabaza	457
Níscalo	507
Champiñón	520
Cardo	549
Espinacas	662
Aguacate	680

Tabla 3 – Legumbres	
LEGUMBRES / 100 mg	POTASIO (mg)
Lentejas	810
Garbanzos	937
Habas secas	1213
Alubia, judía, frijol	1310
Soja en grano	1900

Tabla 4 - Carnes	
CARNES / 100 gr	FÓSFORO (mg)
Chuletas de cordero	150
Carne de cordero	160
Chuleta de cerdo	170
Pato	180
Pollo	200
Chuleta de ternera	200
Conejo	210
Pavo	212
Pierna de cordero	213
Filete de ternera	220
Filete de cerdo	234
Costillas de ternera	271
Hígado	326

Tabla 5 – Embutidos	
EMBUTIDOS / 100 gr	FÓSFORO (mg)
Salchicha Frankfurt	133
Jamón cocido (York/dulce)	150
Morcilla	160
Salchicha de cerdo	160
Chorizo/Sobrasada	160
Jamón serrano	180
Lomo embuchado	180
Mortadela	238

Tabla 6 – Pescados y mariscos	
PESCADOS Y MARISCOS / 100 gr	FÓSFORO (mg)
Bacalao salado remojado	157
Pescadilla	163
Rape	173
Calamar	173
Bacalao	190
Besugo	197
Boquerón	199
Almejas	208
Merluza	210
Mero	210
Mejillón	250
Trucha	250
Lenguado	260
Salmón	266
Salmonete	280
Atún en lata en aceite vegetal	292
Gambas	300
Sardinas en lata en aceite vegetal	320
Dorada	350
Anchoa	426
Sardina	476

Discusión

En este trabajo se puede observar que los pacientes en hemodiálisis presentan una correlación positiva entre el peso y la DMO, correlación que ya fue descrita en estudios anteriores ^(65,66), al igual que ocurre con la talla, lo que refleja la importancia de la acción mecánica del peso y talla sobre el contenido mineral del esqueleto. Tanto el peso como la talla, va a condicionar el IMC ($IMC = \text{Peso} / \text{Talla}^2$), que a su vez va a condicionar el DMO ⁽⁶⁷⁾.

Los pacientes en hemodiálisis presentan un grave trastorno del metabolismo Calcio-Fósforo debido al fallo renal. Los riñones son los encargados de la excreción de PO_4 ; debido a la ERC, el fósforo se acumula ocasionando una caída de los niveles de Calcio y produciendo una estimulación de la secreción de PTH ⁽⁶⁸⁾. La retención de PO_4 disminuye la hidroxilación renal de 25-hidroxivitamina D y con esto su conversión a 1,25(OH) $_2$ D $_3$ (Calcitriol). Estos bajos niveles de calcitriol producen malabsorción de Calcio a nivel intestinal, hipocalcemia y, por consiguiente, estimulación en la secreción de PTH ⁽⁶⁹⁾. En este estudio se obtuvo una PTH más baja en mujeres que en hombres, así mismo se obtuvo

una relación negativa entre los valores IMC y los valores de PTH basal (valores normales: 10 a 72 pg/mL), lo que sugiere que el hiperparatiroidismo secundario tiene mayor repercusión esquelética en mujeres, existiendo una preponderancia del sexo femenino en la pérdida de contenido mineral óseo. Un estudio realizado con mujeres posmenopáusicas adscritas al National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) divulgó que más de la mitad (el 52%) de las mujeres que experimentaron una fractura relacionada con osteoporosis en el plazo de 1 año tenía una densidad mineral ósea con un T-score que demostraba osteopenia, pero no osteoporosis ⁽⁷⁰⁾. La OMS define masa ósea normal cuando se tiene un T-score por encima de -1, masa ósea baja con un T-score entre -1 y -2,5 y osteoporosis con un T-score igual o por debajo de -2,5. Como podemos observar (Tabla 4 y Tabla 6), existe correlación entre T-score y DMO con una alta prevalencia de osteoporosis, existiendo por tanto un mayor índice de fracturas y calcificaciones vasculares. La asociación entre calcificaciones vasculares y fracturas por fragilidad está establecida tanto en población general como en pacientes renales. La calcificación aórtica grave se asocia a mayor número y gravedad de fracturas ⁽⁷¹⁾. Es un hecho preocupante ya que la enfermedad cardiovascular (ECV) es la primera causa de muerte en pacientes con ERC, siendo esta, de 15 a 30 veces mayor a la de la población general cuando se clasifica por edades ⁽⁷²⁾.

En la tabla 5 podemos observar como a medida que aumenta el IMC también lo hace los valores de DMO siendo más significativa a nivel de columna que a nivel de fémur. Estudios recientes muestran esta asociación entre IMC y DMO ^(73,74).

En este estudio se pone de manifiesto que la prevalencia de calcificaciones vasculares en pacientes en diálisis corrobora estudios de otros autores ^(75,76). Al igual que en estudios anteriores, podemos encontrar una fuerte correlación de las calcificaciones vasculares con el aumento de la edad, pero no relación con anomalías del metabolismo mineral tales como hipercalcemia, producto $Ca \times P$ y FAO, FA, Osteocalcina (tabla 9) ^(77,78,79).

En la enfermedad renal, la disminución del filtrado renal se asocia con un aumento de la secreción de PTH ⁽⁸⁰⁾. La PTH elevada está fuertemente asociada con la pérdida de hueso cortical ⁽⁸¹⁾. Sin embargo, los resultados de la relación entre PTH y la DMO son contradictorios ^(82,83). Además, los estudios sobre la asociación entre la PTH y el riesgo de fracturas en pacientes con ERC terminal también mostraron resultados contradictorios ^(84,85,86). Una de las razones de las diferentes conclusiones es que la PTH sérica tiene una vida media corta y depende de la ingesta de calcio. En nuestro estudio, la asociación entre

fracturas y DMO está determinada en parte por la PTH. La PTH influye específicamente en la remodelación del hueso cortical y, por lo tanto, explica su impacto con la DMO concretamente con su medida con el triángulo de Ward. La guía KDIGO CKD-MBD actualizada de 2017 fomenta el uso continuo de las tendencias de PTH para identificar diferentes tipos de compromiso óseo en CKD-MBD ⁽⁸⁷⁾.

Nuestro estudio obtuvo medidas de DMO de los pacientes al ingresar a nuestro programa de ERC independientemente del riesgo clínico de fractura y siguió a estos prospectivamente en función de la gravedad de su enfermedad renal subyacente. Los eventos de fractura se determinaron y confirmaron mediante la revisión de los resultados informados por los pacientes en las visitas a nuestra consulta de ERC y anotadas en nuestro registro de salud electrónico. Por lo tanto, nuestro estudio avanza en el campo de la detección del riesgo de fractura en la ERC, calculando un umbral de fractura relacionando fracturas, DMO y valor de la PTH matemáticamente.

El estado nutricional de los pacientes en hemodiálisis ha sido siempre una cuestión difícil de evaluar debido a la falta de criterios únicos que puedan ser utilizados para identificar un estado de desnutrición proteico-calórica ^(88,89). La desnutrición proteico-calórica conlleva la disminución de los contenidos proteicos y grasos del organismo. En los pacientes en diálisis suele ser frecuente y las causas son numerosas ya que el procedimiento de diálisis provoca pérdidas de nutrientes a través del líquido de diálisis, así como la disminución de la síntesis de proteínas durante el tratamiento ^(90,91,92). No obstante, el tratamiento dialítico mejora sustancialmente estos parámetros inmediatamente después de su inicio, donde la albúmina sérica, prealbúmina, reactantes de fase aguda y la concentración sérica de creatinina aumentan ^(93,94). Todo esto favorece el apetito y la mejoría del estado de nutrición. Sin embargo, con el tiempo de tratamiento, la malnutrición vuelve a ser un problema frecuente por la pérdida de apetito derivada de la uremia y la técnica de hemodiálisis ^(95,96).

En cuanto a la evaluación de los distintos parámetros bioquímicos utilizados para valorar la situación nutricional de los pacientes, se ha establecido que los niveles de proteínas totales se relacionan significativamente con el riesgo de muerte ⁽⁹⁷⁾. Asimismo, existe correlación entre los niveles de proteínas totales séricas y de albúmina sérica ($r = 0,411$, $p < 0,01$), con lo que se acepta que ambos parámetros valoran el estado nutricional reflejando la masa proteica visceral. Sin embargo, su importancia como marcador nutricional precoz se considera ligado a los valores de albúmina y es menos sensible ^(98,99).

En nuestro estudio hemos podido observar una disminución progresiva de los valores medios anuales de proteínas totales y de albúmina sérica. Durante los cuatro años de estudio, sus valores disminuyeron de forma significativa ($P < 0,0001$), aunque cómo se puede observar las proteínas sufren un menor descenso durante el tiempo de seguimiento que los niveles de albúmina. La albúmina en suero es un marcador nutricional importante utilizado para identificar la desnutrición en pacientes con enfermedad renal crónica, así mismo varios estudios han reflejado que niveles de albúmina sérica inferiores a 3,5 g/dl son un importante predictor de la tasa de mortalidad y hospitalización en pacientes crónicos en hemodiálisis fundamentalmente por problemas cardiovasculares ⁽¹⁰⁰⁾.

Como hemos podido observar los valores medios de colesterol durante los cuatro años de seguimiento también descendieron de forma significativa ($P < 0,0001$). Hemos valorado las cifras de colesterol total inferiores a 150 mg/dl como indicador de desnutrición tal y como aconsejan las guías europeas, americanas y estudio Hemo ⁽¹⁰¹⁾. Los pacientes en diálisis son hipocolesterolémicos y las determinaciones de nuestro estudio se correspondieron a valores de colesterol total bajo, en concordancia con la literatura consultada ^(102,103), lo que supone un nivel lipídico indicativo de deficiente estado de nutrición.

En este sentido en la enfermedad renal crónica se producen importantes alteraciones en las lipoproteínas desde los estadios más tempranos de la enfermedad, siendo las más frecuentes la asociación de hipertrigliceridemia y HDL bajo ⁽¹⁰⁴⁾. El perfil lipídico en pacientes en diálisis es más complejo debido a que la malnutrición y la inflamación en este grupo pueden determinar valores bajos de colesterol total y LDL.

Con relación a los niveles de transferrina hemos comprobado cómo van disminuyendo de forma considerable durante los cuatro años de estudios ($P < 0,0001$), y están muy por debajo de los valores de la población normonutrida. Los niveles séricos de transferrina se ven afectados por factores nutricionales (como lo son los niveles séricos de albúmina durante una respuesta de estrés) y el metabolismo del hierro ⁽¹⁰⁵⁾. La vida media más corta de la transferrina le da una ventaja teórica sobre la albúmina como marcador nutricional, aunque tanto los niveles séricos de la transferrina, como los de albúmina, se correlacionan con el riesgo o la morbilidad y mortalidad en pacientes en diálisis ⁽¹⁰⁶⁾.

El IMC fue propuesto como un índice de malnutrición proteico-calórica (Chazot, 2001) comparable a la circunferencia del brazo ⁽¹⁰⁷⁾ pero en pacientes en diálisis su estudio parece no ser un factor nutricional muy para tener en cuenta. La mayoría de los estudios

que han analizado el IMC como factor de desnutrición, o bien no han encontrado relación directa con está considerándolo como factor débil para analizar la supervivencia del paciente ^(108,109,110) o han discutido la importancia de la conservación de la masa muscular y el aumento de índice de masa corporal para reducir la tasa de mortalidad considerándolo un factor poco determinante del estado nutricional ^(111,112,113). En este estudio, se considera que la albúmina sérica representa un riesgo nutricional para una población de diálisis, cuando se define mediante el uso de los criterios según el panel de expertos de la International Society for Renal Nutrition and Metabolism.

En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas que reflejan la importancia del IMC en general como factor antropométrico y predictor de desnutrición, solo adquiriendo importancia cuando se define según criterios al igual que en la albumina sérica.

Como ya hemos mencionado con anterioridad, tradicionalmente la práctica de ejercicio físico no se recomendaba a pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) ya que se pensaba que el aumento de la actividad nerviosa simpática durante el ejercicio disminuía el flujo sanguíneo renal, alterando estructuras íntimas del riñón y afectando a su funcionamiento ^(114,115). Asimismo, evidencia actual mostró que la práctica de ejercicio no se relaciona con cambios en el filtrado glomerular y concluyó que una mejor condición física y la práctica de ejercicio se correlaciona con un menor riesgo de mortalidad, así como de deterioro de la función renal, y una mayor supervivencia del injerto en los pacientes trasplantados ⁽¹¹⁶⁾.

La proteinuria también es un factor de riesgo para tener en cuenta en la progresión de la ERC. Es conocido que la práctica de ejercicio físico intenso puede favorecer la aparición o el incremento de la proteinuria ^(117,118), no obstante, el ejercicio moderado no conlleva a un mayor grado de proteinuria, por lo que podría realizarse de forma segura en pacientes con ERC ^(119,120,121,122).

La práctica de ejercicio muestra una mejora importante de la capacidad funcional y aeróbica de estos pacientes. Además, el aumento de los niveles de hemoglobina con el entrenamiento puede contribuir a esta mejoría, reduciendo la sensación de astenia ^(120,121,122).

Por otro lado, el ejercicio físico favorece un mejor control de la presión arterial, factor de gran importancia en estos pacientes, ya que presentan alto riesgo cardiovascular y la hipertensión es un reconocido factor de daño renal y progresión de la ERC ^(123,124).

El ejercicio físico ofrece importantes beneficios para los pacientes con ERC, contribuyendo a disminuir el riesgo cardiovascular, mejorando su condición física y reduciendo el comportamiento sedentario, siendo este una de las principales causas del desarrollo de la ERC. Del mismo modo disminuye la fatiga, la ansiedad y la depresión.

Por todo ello, en nuestro estudio desarrollamos un plan de entrenamiento físico específico para pacientes sometidos a Terapia Renal Sustitutiva (TRS): Hemodiálisis, donde llevaremos a cabo una intervención con ejercicios tanto a nivel intradiálisis como interdiálisis, buscando de esta forma llegar a un mayor número de pacientes.

La alimentación juega un papel fundamental a lo largo de todo el proceso de ERC, siendo una de las principales bases de su tratamiento, tanto como medida renoprotectora en etapas iniciales ayudando a disminuir la progresión de la enfermedad; como para prevenir el sobrepeso y la desnutrición en todos los estadios ^(55,125). No obstante, la prevalencia de desnutrición proteico-energética es frecuente en los pacientes en programas de hemodiálisis, ya que clásicamente las restricciones dietéticas impuestas al paciente en diálisis son muy severas, y en buena medida se han trasladado al paciente en estadios más precoces ^(55,126). Dicha desnutrición, a lo largo de todo el proceso de la enfermedad implica un aumento de la morbimortalidad de los pacientes con ERC, que se plasma en un aumento de los ingresos hospitalarios, de la estancia media y las complicaciones infecciosas, peor estado anímico, más fragilidad y en un aumento de la mortalidad, fundamentalmente de causa cardiovascular ^(127,128).

Por todo esto, nuestro estudio hace hincapié en la importancia de conocer el estado nutricional de los pacientes en hemodiálisis, como marcador de disminución de la calidad de vida y por el riesgo de morbimortalidad asociada, así como la importancia del papel de enfermería en relación a la educación sanitaria de nuestros pacientes respecto a la ingesta adecuada de nutrientes para así poder establecer unas recomendaciones dietético-nutricionales individualizadas, estimulando una adecuada adherencia a la dieta, en una sociedad donde los placeres culinarios tienen un fuerte impacto en la calidad de vida ^(129,130).

8. CONCLUSIONES

Los pacientes con ERC en programa de hemodiálisis periódica muestran una reducción significativa de la DMO que afecta tanto a columna lumbar como fémur.

El peso y la talla influyen sobre la DMO y sobre el recambio óseo, y son por tanto dos factores muy para tener en cuenta como predictores de riesgo de fractura.

Los resultados de este estudio muestran que el IMC es el principal determinante de la DMO, poniendo de manifiesto la utilidad de la determinación de la DMO en el triángulo de Ward y el valor de la PTH para calcular el umbral de fractura de los pacientes en diálisis.

La ecuación de regresión $Y = -0,101 + X(0,001)$ donde Y es el riesgo de fractura (donde más hacia valor 0 menos riesgo, más hacia el valor 1 más riesgo) y X el valor de la PTH del paciente, es de alta confiabilidad para inferir el umbral de fractura.

Durante los cinco años de seguimiento es de destacar la elevada prevalencia de valores bajos de marcadores bioquímicos. De estos, el colesterol y la transferrina son los valores que sufrieron mayor alteración año tras año siendo más sensibles en la evaluación de los cambios nutricionales en nuestros pacientes.

Cabe destacar además que tras este periodo de evaluación se puede observar una disminución significativa de los parámetros bioquímicos nutricionales: proteínas totales, albúmina, colesterol total y transferrina, poniendo de manifiesto el deterioro nutricional de los pacientes en tratamiento, y mostrando la necesidad de abordar la nutrición del paciente en hemodiálisis desde el inicio del programa, como parte fundamental de la terapia.

Como hemos visto el IMC no se corresponde con los parámetros bioquímicos observados, por lo que el deterioro nutricional de los pacientes con ERC en tratamiento renal sustitutivo se manifiesta principalmente en los parámetros bioquímicos que hemos estudiado, sin que se refleje en los datos antropométricos.

La práctica de ejercicio físico realizado de forma rutinaria y a intensidad baja-media ofrece importantes beneficios para el paciente con ERC, mejorando la capacidad aeróbica y funcional y repercutiendo positivamente en la calidad de vida percibida. Permite

optimizar el control de las cifras de presión arterial y mejora ciertos parámetros analíticos como la hemoglobina.

Se puede recomendar la práctica de ejercicio físico con seguridad en pacientes estables, siendo este una de las medidas principales para prevenir la aparición y la progresión de ERC. Además, esta práctica es segura tanto para los pacientes como para el transcurso de la sesión de hemodiálisis.

La rutina debe adecuarse a la condición de cada sujeto y debe ser estrechamente supervisada. Tanto el tipo de ejercicios como la duración y periodicidad del entrenamiento dependerán de la condición y evolución del paciente, siendo fundamental su mantención en el tiempo.

El ejercicio físico intradiálisis contribuye a la mejora de la capacidad cardiorrespiratoria y la fuerza muscular (tanto de extremidades superiores como inferiores) de los pacientes en hemodiálisis.

Un equipo multidisciplinar es clave para poder implantar este tipo de programas y conseguir su continuidad dentro de los centros de hemodiálisis.

La prevención de la malnutrición y la alimentación en los pacientes diagnosticados de ERC son uno de los puntos claves e imprescindibles en su tratamiento, con el fin de mantener un buen estado de salud y calidad de vida.

Los profesionales de enfermería son cruciales en la educación para la salud, siendo capaces de proporcionar a los pacientes los conocimientos necesarios y suficientes con el fin de capacitarlos para seleccionar aquellos alimentos que son adecuados para su patología, las técnicas más convenientes para una correcta preparación y consumición; así como detectar y evitar el consumo de aquellos alimentos inadecuados y perjudiciales para la salud.

Es de vital importancia llevar a cabo una valoración inicial tanto del paciente como de los familiares/cuidadores, con el fin de valorar la capacidad de comprensión y detectar los recursos de estos para seguir todas las recomendaciones.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Luján Ramos MA, Ramírez Arce JA, Acevedo Romero JM, Gómez Jiménez S, Cañas Osorio JM, Santander Bohorquez D, et al. Prevalencia de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral asociadas a enfermedad renal crónica no en diálisis. Rev colomb nefrol [Internet]. 2019;6(1):17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.6.1.311>
2. Documento Marco sobre ERC de la estrategia de cronicidad en el SNS [Internet]. Senefro.org. [citado 12 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.senefro.org/modules.php?name=noticias&d_op=view&idnew=1346
3. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F, EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. Nefrologia [Internet]. 2010;30(1):78-86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2009.Dic.5732>
4. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Spanish Society of Nephrology document on KDIGO guidelines for the assessment and treatment of chronic kidney disease. Nefrologia [Internet]. 2014;34(3):302-16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12464>
5. Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. Ann Intern Med [Internet]. 2013;158(11):825-30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007>
6. González-Parra E, Bover J, Herrero J, Sánchez E, Molina P, Martín-Malo A, et al. Control del fósforo y prevención de fracturas en el paciente renal. Nefrol (Engl Ed) [Internet]. 2021;41(1):7-14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2020.05.015>
7. Bover J, Ureña-Torres P, Laiz Alonso AM, Torregrosa J-V, Rodríguez-García M, Castro-Alonso C, et al. Osteoporosis, densidad mineral ósea y complejo CKD-MBD (II): implicaciones terapéuticas. Nefrol (Engl Ed) [Internet]. 2019;39(3):227-42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2018.10.009>

8. Moe SM. Renal osteodystrophy or kidney-induced osteoporosis? *Curr Osteoporos Rep* [Internet]. 2017;15(3):194–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11914-017-0364-1>
9. Bover J, Ureña-Torres P, Torregrosa JV, Rodríguez-García M, Castro-Alonso C, Górriz JL, Laiz Alonso AM, Cigarrán S, Benito S, López-Báez V, Lloret Cora MJ, daSilva I, Cannata-Andía J. Osteoporosis, densidad mineral ósea y complejo CKD-MBD (I): consideraciones diagnósticas. *Nefrología* [Internet]. Septiembre de 2018 [consultado el 21 de septiembre de 2022];38(5):476-90. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.12.006>
10. Waziri B, Duarte R, Naicker S. Chronic kidney Disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD): current perspectives. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* [Internet]. Diciembre de 2019 [consultado el 21 de septiembre de 2022];Volume 12:263-76. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/ijnrd.s191156>
11. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International* [Internet]. Junio de 2006 [consultado el 21 de septiembre de 2022];69(11):1945-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000414>
12. García Castro R, Alonso Montes C, Gómez Alonso C, Martín Carro B, Suárez Hevia M, Fernández Gómez J, Suárez Fernández M, Cannata Andía J, Fernández Martín J, Rodríguez García M. Impacto de la calcificación vascular en la mortalidad y salud ósea en pacientes con trasplante renal. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral* [Internet]. Junio de 2020 [consultado el 21 de septiembre de 2022];12(2):53-61. Disponible en: <https://doi.org/10.4321/s1889-836x2020000200004>
13. Group KU. KDIGO 2017. Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease — Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *KIDNEYS* [Internet]. 21 de agosto de 2017 [consultado el 21 de septiembre de 2022];6(3):149-54. Disponible en: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.6.3.2017.109030>

14. Isakova T, Nickolas TL, Denburg M, Yarlagadda S, Weiner DE, Gutiérrez OM, Bansal V, Rosas SE, Nigwekar S, Yee J, Kramer H. KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). American Journal of Kidney Diseases [Internet]. Diciembre de 2017 [consultado el 21 de septiembre de 2022];70(6):737-51. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.07.019>
15. Drüeke TB, Bardin T. Osteodistrofia renal: generalidades y tipos anatomoclínicos. EMC - Aparato Locomotor [Internet]. Mayo de 2020 [consultado el 21 de septiembre de 2022];53(2):1-10. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s1286-935x\(20\)43760-8](https://doi.org/10.1016/s1286-935x(20)43760-8)
16. Astudillo J, Cocío R, Ríos D. Osteodistrofia renal y trastornos del metabolismo y la mineralización ósea asociados a enfermedad renal crónica: manifestaciones en radiología. Revista Chilena de Radiología [Internet]. Enero de 2016 [consultado el 21 de septiembre de 2022];22(1):27-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rchira.2016.02.002>
17. Arboleya L. Trastorno mineral y óseo asociado a la enfermedad renal crónica. Reumatología Clínica [Internet]. Septiembre de 2011 [consultado el 21 de septiembre de 2022];7:18-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2011.05.006>
18. Fisiopatología de la osteoporosis y mecanismo de acción de la PTH - Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral · Publicación Oficial SEIOMM [Internet]. Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral · Publicación Oficial SEIOMM. 2017 [citado el 21 de septiembre de 2022]. Disponible en: <http://revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/2017/07/11/fisiopatologia-de-la-osteoporosis-y-mecanismo-de-accion-de-la-pt/>
19. Hart NH, Newton RU, Tan J, Rantalainen T, Chivers P, Siafarikas A, et al. Biological basis of bone strength: anatomy, physiology and measurement. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2020;20(3):347–71.
20. Ait Oumghar I, Barkaoui A, Chabrand P. Toward a Mathematical Modeling of Diseases' Impact on Bone Remodeling: Technical Review. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology [Internet]. 2 de noviembre de 2020

- [consultado el 21 de septiembre de 2022];8. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.584198>
21. Rowe P, Koller A, Sharma S. Physiology, bone remodeling. En: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2022.
 22. Despaigne N, Antonia D. Remodelado óseo: funciones y diana terapéutica para la osteoporosis. Rev cuba endocrinol [Internet]. 2019 [citado el 21 de septiembre de 2022];30(1):46–9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532019000100046
 23. Alteraciones del Metabolismo Mineral: Calcio, Fósforo, PTH, Vitamina D, FGF-23, Klotho [Internet]. Nefrologiaaldia.org. [citado el 21 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-alteraciones-del-metabolismo-mineral-calcio-311>
 24. Bellorin-Font E, Ambrosioni P, Carlini RG, Carvalho AB, Correa-Rotter R, Cueto-Manzano A, et al. Clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation and treatment of mineral and bone disorders in chronic kidney disease (CKD-MBD) in adults. Nefrologia [Internet]. 2013;33 Suppl 1:1–28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2013.Feb.11945>
 25. Lorenzo V, Portillo MR, García RP, Cannata Andía JB. De la Osteodistrofia Renal a las Alteraciones del Metabolismo Óseo y Mineral asociado a la Enfermedad Renal Crónica: Evolución de un concepto. Nefrologia [Internet]. 2007 [citado el 21 de septiembre de 2022];27(5):527–33. Disponible en: <https://revistanefrologia.com/es-de-osteodistrofia-renal-las-alteraciones-del-metabolismo-seo-mineral-asociado-articulo-X0211699507021867>
 26. Quiroga B, Rodríguez-Palomares JR, de Arriba G. Insuficiencia renal crónica. Medicine [Internet]. 2015;11(81):4860–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2015.06.004>
 27. Studocu.com. [citado el 21 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.studocu.com/cl/document/universidad-san-sebastian/bioquimica-clinica/lectura-complementaria-interpretacion-de-las-pruebas-del-metabolismo-calcio-fosforo/16002911>

28. Trastornos del Calcio, Fósforo y Magnesio [Internet]. Nefrologiaaldia.org. [citado el 21 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-trastornos-del-calcio-fosforo-magnesio-206>
29. Hsu C-Y, Chen L-R, Chen K-H. Osteoporosis in patients with chronic kidney diseases: A systemic review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020;21(18). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21186846>
30. Goyal R, Hyperphosphatemia JI. Hyperphosphatemia. StatPearls StatPearls Publishing.
31. Restrepo-Giraldo LM, Arévalo-Novoa J, Toro-Ramos M. Metabolismo mineral y óseo: visión general y sus métodos de medición. *Med Lab* [Internet]. 2015;21(11–12):511–38. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.36384/01232576.146>
32. Bover J, Arana C, Ureña P, Torres A, Martín-Malo A, Fayos L, et al. Hiporrespuesta o resistencia a la acción de la hormona paratiroidea en la enfermedad renal crónica. *Nefrología* [Internet]. 2021;41(5):514–28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2020.12.019>
33. Enfermedades reumáticas [Internet]. Xdoc.mx. [citado el 25 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://xdoc.mx/documents/enfermedades-reumaticas-5c155f9d68ddb>
34. Peris P. Diagnóstico y tratamiento de la osteomalacia por el reumatólogo. *Reumatol Clin* [Internet]. 2011;7 Suppl 2:S22-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2011.05.005>
35. Caravaca-Fontán F, Díaz-Campillejo R, Valladares J, López Arnaldo C, Barroso S, Luna E, et al. Acidosis metabólica en la enfermedad renal crónica: dificultades para una corrección adecuada. *Nefrología* [Internet]. 2020;40(3):328–35. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2019.09.006>
36. Alcázar Arroyo. ALTERACIONES ELECTROLÍTICAS Y DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA. *Nefrología* [Internet]. 2008 [citado el 25 de septiembre de 2022];28:87–93. Disponible en: <https://revistanefrologia.com/es-alteraciones-electroliticas-y-del-equilibrio-articulo-X0211699508032246>
37. Prieto de Paula JM, Franco Hidalgo S, Mayor Toranzo E, Palomino Doza J, Prieto de Paula JF. Alteraciones del equilibrio ácido-base. *Diál traspl* [Internet]. 2012;33(1):25–34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dialis.2011.06.004>

38. Cano Megías M, Muñoz Delgado EG. Complicaciones metabólicas y óseas de las derivaciones urinarias. *Endocrinol Nutr* [Internet]. 2015;62(2):100–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2014.10.007>
39. Hernando TC, Daniel SLM, Lucía OS. Alteraciones del metabolismo mineral y óseo asociadas a la enfermedad renal crónica [Internet]. *Com.mx*. [citado el 25 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=105112>
40. Weruaga A, Cannata JB, Gómez Alonso C. Osteodistrofia renal: diagnóstico y tratamiento. *Nefrología* [Internet]. 1998 [citado el 25 de septiembre de 2022];18:81–91. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-osteodistrofia-renal-diagnostico-tratamiento-articulo-X0211699598024585>
41. Cannata JB, Gómez Alonso C, Grosso S, Altadill A, Díaz López JB. Osteodistrofia renal: Clasificación y concepto actual. *Nefrología* [Internet]. 1995 [citado el 25 de septiembre de 2022];15:20–4. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-osteodistrofia-renal-clasificacion-concepto-actual--articulo-X0211699595022756>
42. Actualizaciones en Osteología [Internet]. *Org.ar*. [citado el 12 de enero de 2023]. Disponible en: <https://osteologia.org.ar/articulo/280/uso-de-marcadores-de-remodelaci-n-sea-en-la-pr-ctica-cl-nica>
43. Elormendi C, Gómez Echeverría G, Gregorio N, Jimenez Sanchez S, Lafuente S, Martínez M, et al. Utilidad de los marcadores de remodelado óseo teniendo en cuenta el valor de referencia para el cambio. *Rev Argent Endocrinol Metab* [Internet]. 2015 [citado el 12 de enero de 2023];52(4):198–203. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-30342015000400005
44. Romero Barco CM, Manrique Arijá S, Rodríguez Pérez M. Marcadores bioquímicos en osteoporosis. Utilidad en la práctica clínica. *Reumatol Clin* [Internet]. 2012;8(3):149–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2011.05.010>
45. Franco L, Ortiz M, Ortiz M. Biochemical markers of bone metabolism [Internet]. *Edu.co*. 2010 [citado el 12 de enero de 2023]. Disponible en: <https://bibliotecadigital.univalle.edu.co/xmlui/bitstream/handle/10893/2392/Marcadores%20bioquimicos%20del%20metabolismo%20oseo.pdf?sequence=1>

46. Villanego F, Naranjo J, Vigara LA, Cazorla JM, Montero ME, García T, et al. Impacto del ejercicio físico en pacientes con enfermedad renal crónica: revisión sistemática y metaanálisis. *Nefrol (Engl Ed)* [Internet]. 2020;40(3):237–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2020.01.002>
47. Yang D, Robinson L, Selinski C, Bajakian T, Mejia C, Harhay MN. Physical function in kidney transplantation: Current knowledge and future directions. *Curr Transplant Rep* [Internet]. 2020;7(2):46–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40472-020-00271-5>
48. Masajtis-Zagajewska A, Muras K, Nowicki M. Effects of a structured physical activity program on habitual physical activity and body composition in patients with chronic kidney disease and in kidney transplant recipients. *Exp Clin Transplant* [Internet]. 2019;17(2):155–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.6002/ect.2017.0305>
49. Villanego F, Arroyo D, Martínez-Majolero V, Hernández-Sánchez S, Esteve-Simó V. Importancia de la prescripción de ejercicio físico en pacientes con enfermedad renal crónica: resultados de la encuesta del Grupo Español Multidisciplinar de Ejercicio Físico en el Enfermo Renal (GEMEFER). *Nefrología* [Internet]. 2023;43(1):126–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2022.03.001>
50. Yuguero-Ortiz A, Gomez M, Arias-Guillén M, Ojeda R, Fontseré N, Rodas L, et al. Eficacia y seguridad de un programa de ejercicio físico intradiálisis. *Nefrología* [Internet]. 2021;41(5):556–65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2020.12.014>
51. Araya AV, Bezanilla CG, Figueroa M, Pino J, Cancino J, Mackenney B. Efectos de una rutina de ejercicios de resistencia aplicada a pacientes con enfermedad renal crónica durante la hemodiálisis. *Rev médica Clín Las Condes* [Internet]. 2023;34(1):92–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmclc.2022.12.002>
52. García Olegario M, de Alba Peñaranda AM, Miranda B. Guía de orientación para la práctica del ejercicio físico individualizado en hemodiálisis. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día*. ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/373>
53. Nefrogen [Internet]. AIRG-E. [citado el 27 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://airg-e.org/nefrogen-2/>

54. Hernández Sánchez S, Carrero JJ, Morales JS, Ruiz JR. Effects of a resistance training program in kidney transplant recipients: A randomized controlled trial. *Scand J Med Sci Sports* [Internet]. 2021;31(2):473–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/sms.13853>
55. Lorenzo Sellarés V, Luis Rodríguez D. Nutrición en la Enfermedad Renal Crónica. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día*. ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/220>
56. Alhambra Expósito MR. RECOMENDACIONES DEL GRUPO GARIN PARA EL TRATAMIENTO DIETÉTICO DE LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL. *Nutr Hosp* [Internet]. 2018; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.1823>
57. Pérez-Torres A Sra. Mundo vegetal y enfermedad renal crónica: ¿riesgo o beneficio? *Enferm Nefrol* [Internet]. 2022;25(2):110–2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.37551/52254-28842022011>
58. Cerón Erazo ML, Sánchez Juan C. Valoración de una educación alimentaria en pacientes con insuficiencia renal crónica en prediálisis. *Rev San Gregor* [Internet]. 2019;1(33). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.36097/rsan.v1i33.977>
59. Ocharan-Corcuera J. La alimentación en la enfermedad renal. *Recetario práctico de cocina para el enfermo renal y su familia*. *Diál traspl* [Internet]. 2010;31(3):116. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dialis.2010.03.004>
60. Lou Arnal LM, Vercet Tormo A, Caverní Muñoz A, Medrano Villarroya C, Lou Calvo E, Munguía Navarro P, et al. Impacto del consumo de alimentos ultraprocesados en la enfermedad renal crónica. *Nefrología* [Internet]. 2021;41(5):489–501. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2020.11.013>
61. Martínez-Pineda M, Yagüe-Ruiz C, Caverni-Muñoz A, Vercet-Tormo A. *Nefrología* [Internet]. 2016;36(4):427–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.03.022>
62. Perez torres A, Gonzalez garcia ME, Lopez sobaler AM, Sanchez villanueva RJ, Garcia llana H, Selgas gutierrez R. Evaluación de la dieta en pacientes con Enfermedad Renal Crónica sin diálisis, y su relación con el estado nutricional. *Nutr Hosp* [Internet]. 2017; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.960>

63. González Gallego A, Tarongi Vidal P, Collado-Boira E. Alimentación en pacientes diagnosticados de insuficiencia renal crónica en tratamiento con diálisis. *AgoraSalut* [Internet]. 2018;(5):21–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.6035/agorasalut.2018.5.2>
64. Pereira Feijoo M^a. C, Queija Martínez L, Blanco Pérez A, Rivera Egusquiza IA, Martínez Maestro VE, Prada Monterrubio Z. Valoración del estado nutricional y consumo alimentario de los pacientes en terapia renal sustitutiva mediante hemodiálisis. *Enferm Nefrol* [Internet]. 2015;18(2):103–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/s2254-28842015000200005>
65. Ito K, Ookawara S, Hibino Y, Imai S, Fueki M, Bandai Y, et al. Skeletal muscle mass index is positively associated with bone mineral density in hemodialysis patients. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2020;7:187. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2020.00187>
66. Malluche HH, Davenport DL, Cantor T, Monier-Faugere M-C. Bone mineral density and serum biochemical predictors of bone loss in patients with CKD on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2014;9(7):1254-62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.09470913>
67. Maïmoun L, Mura T, Leprieur E, Avignon A, Mariano-Goulart D, Sultan A. Impact of obesity on bone mass throughout adult life: Influence of gender and severity of obesity. *Bone* [Internet]. 2016;90:23-30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2015.11.020>
68. Nakanishi K, Shishido K, Kumata C, Ito K, Nakashima Y, Wakasa M. Bone density of the femoral neck in patients on maintenance dialysis. *PLoS One* [Internet]. 2018;13(5):e0197965. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0197965>
69. Orlic L, Mikolasevic I, Crncevic-Orlic Z, Jakopcic I, Josipovic J, Pavlovic D. Forearm bone mass predicts mortality in chronic hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab* [Internet]. 2017;35(4):396-404. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00774-016-0766-7>
70. Siris ES, Chen Y-T, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med* [Internet]. 2004;164(10):1108-12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.164.10.1108>

71. Szulc P. Vascular calcification and fracture risk. Clin Cases Miner Bone Metab [Internet]. 2015;12(2):139-41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.11138/ccmbm/2015.12.2.139>
72. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review: A systematic review. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2006;17(7):2034-47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2005101085>
73. Marinho SMS de A, Wahrlich V, Mafra D. Association between body composition and bone mineral density in men on hemodialysis. Am J Med Sci [Internet]. 2015;350(4):286-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0000000000000553>
74. Jaques DA, Henderson S, Davenport A. Association between bone mineral density at different anatomical sites and both mortality and fracture risk in patients receiving renal replacement therapy: a longitudinal study. Clin Kidney J [Internet]. 2022;15(6):1188-95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfac034>
75. Pimentel A, Ureña-Torres P, Zillikens MC, Bover J, Cohen-Solal M. Fractures in patients with CKD—diagnosis, treatment, and prevention: a review by members of the European Calcified Tissue Society and the European Renal Association of Nephrology Dialysis and Transplantation. Kidney Int [Internet]. 2017;92(6):1343-55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.07.021>
76. Ureña P, Bernard-Poenaru O, Ostertag A, Baudoin C, Cohen-Solal M, Cantor T, et al. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant [Internet]. 2003;18(11):2325-31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfg403>
77. Zhang H, Li G, Yu X. China Dialysis Calcification Study Group. Progression of Vascular Calcification and Clinical Outcomes in Patients Receiving Maintenance Dialysis. JAMA Netw Open. 2023;6(5).
78. Zhan Y, Zhang R, Li G. Effect of magnesium on vascular calcification in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. Ren Fail [Internet]. 2023;45(1):2182603. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/0886022X.2023.2182603>

79. Lalayiannis AD, Crabtree NJ, Ferro CJ, Wheeler DC, Duncan ND, Smith C, et al. Bone mineral density and vascular calcification in children and young adults with CKD 4 to 5 or on dialysis. *Kidney Int Rep* [Internet]. 2023;8(2):265-73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2022.10.023>
80. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* [Internet]. 2007;71(1):31-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002009>
81. Duan Y, De Luca V, Seeman E. Parathyroid hormone deficiency and excess: similar effects on trabecular bone but differing effects on cortical bone. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1999;84(2):718-22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.84.2.5498>
82. Jadoul M, Albert JM, Akiba T, Akizawa T, Arab L, Bragg-Gresham JL, et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* [Internet]. 2006;70(7):1358-66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5001754>
83. Fidan N, Inci A, Coban M, Ulman C, Kursat S. Bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in predialysis patients with chronic kidney disease. *J Investig Med* [Internet]. 2016;64(4):861-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/jim-2015-000043>
84. Fishbane S, Hazzan AD, Jhaveri KD, Ma L, Lacson E. Bone parameters and risk of hip and femur fractures in patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2016;11(6):1063-72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2215/cjn.09280915>
85. Fuller DS, Pisoni RL, Bieber BA, Gillespie BW, Robinson BM. The DOPPS Practice Monitor for US dialysis care: trends through December 2011. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2013;61(2):342-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.10.002>
86. Iimori S, Mori Y, Akita W, Kuyama T, Takada S, Asai T, et al. Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients--a single-center cohort study.

- Nephrol Dial Transplant [Internet]. 2012;27(1):345-51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfr317>
87. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what’s changed and why it matters. *Kidney Int* [Internet]. 2017;92(1):26-36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.04.006>
88. Gracia-Iguacel C, González-Parra E, Barril-Cuadrado G, Sánchez R, Egido J, Ortiz-Arduán A, et al. Defining protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: prevalence and clinical implications. *Nefrologia* [Internet]. 2014;34(4):507-19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2014.Apr.12522>
89. Piratelli CM, Telarolli Junior R. Nutritional evaluation of stage 5 chronic kidney disease patients on dialysis. *Sao Paulo Med J* [Internet]. 2012;130(6):392-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-31802012000600006>
90. Rammohan M, Kalantar-Zadeh K, Liang A, Ghossein C. Megestrol acetate in a moderate dose for the treatment of malnutrition inflammation complex in maintenance dialysis patients. *J Ren Nutr*. 2005;15:345-55.
91. Bossola M, Tazza L, Giungi S, Luciani G. Anorexia in hemodiálisis patients: an update. *Kidney Int*. 2006;70:417-22.
92. Wong S, Pinkney J. Role of cytokines in regulating feeding behaviour. *Curr Drug Targets* [Internet]. 2004;5(3):251-63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2174/1389450043490532>
93. Akpele L, Bailey JL. Nutrition counseling impacts serum albumin levels. *J Ren Nutr* [Internet]. 2004;14(3):143-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2004.04.003>
94. Tomayko EJ, Kistler BM, Fitschen PJ, Wilund KR. Intradialytic protein supplementation reduces inflammation and improves physical function in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* [Internet]. 2015;25(3):276-83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2014.10.005>
95. Sezer S, Bal Z, Tural E, Uyar ME, Acar NO. Long-term oral nutrition supplementation improves outcomes in malnourished patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(8):960-5.

96. Lacson E Jr, Wang W, Zebrowski B, Wingard R, Hakim RM. Outcomes associated with intradialytic oral nutritional supplements in patients undergoing maintenance hemodialysis: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2012;60(4):591-600. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.04.019>
97. Scott MK, Shah NA, Vilay AM, Thomas J 3rd, Kraus MA, Mueller BA. Effects of peridialytic oral supplements on nutritional status and quality of life in chronic hemodialysis patients. *J Ren Nutr* [Internet]. 2009;19(2):145-52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2008.08.004>
98. Caglar K, Fedje L, Dimmitt R, Hakim RM, Shyr Y, Ikizler TA. Therapeutic effects of oral nutritional supplementation during hemodialysis. *Kidney Int* [Internet]. 2002;62(3):1054-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00530.x>
99. Rattanasompattikul M, Molnar MZ, Lee ML, Dukkipati R, Bross R, Jing J, et al. Anti-Inflammatory and Anti-Oxidative Nutrition in Hypoalbuminemic Dialysis Patients (AIONID) study: results of the pilot-feasibility, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* [Internet]. 2013;4(4):247-57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s13539-013-0115-9>
100. Dong J, Sundell MB, Pupim LB, Wu P, Shintani A, Ikizler TA. The effect of resistance exercise to augment long-term benefits of intradialytic oral nutritional supplementation in chronic hemodialysis patients. *J Ren Nutr* [Internet]. 2011;21(2):149-59. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2010.03.004>
101. Yoda M, Inaba M, Okuno S, Yoda K, Yamada S, Imanishi Y, et al. Poor muscle quality as a predictor of high mortality independent of diabetes in hemodialysis patients. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2012;66(4):266-70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2011.11.001>
102. Vaziri ND, Norris K. Lipid disorders and their relevance to outcomes in chronic kidney disease. *Blood Purif* [Internet]. 2011;31(1-3):189-96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000321845>
103. Bowden RG, Wilson RL. Malnutrition, inflammation, and lipids in a cohort of dialysis patients. *Postgrad Med* [Internet]. 2010;122(3):196-202. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3810/pgm.2010.05.2158>

104. Chmielewski M, Verduijn M, Drechsler C, Lindholm B, Stenvinkel P, Rutkowski B, et al. Low cholesterol in dialysis patients--causal factor for mortality or an effect of confounding? *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2011;26(10):3325–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfr008>
105. Kim SM, Lee C-H, Oh YK, Joo KW, Kim YS, Kim S, et al. The effects of oral iron supplementation on the progression of anemia and renal dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol* [Internet]. 2011;75(5):472–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5414/cnp75472>
106. Song WJ, Sohng KY. Effects of progressive resistance training on body composition, physical fitness and quality of life of patients on hemodialysis. *J Korean Acad Nurs* [Internet]. 2012;42(7):947–56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4040/jkan.2012.42.7.947>
107. Chazot C, Laurent G, Charra B. Malnutrition in longterm haemodialysis survivors. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(1):61–9.
108. Fangw YX, Kothari J. Patient and technique survival of diabetics on peritoneal dialysis: one-center's experience and review of the literature. *Clin Nephrol*. 2008;69:193–200.
109. Lawson JA, Lazarus R, Kelly JJ. Prevalence and prognostic significance of malnutrition in chronic renal insufficiency. *J Ren Nutr* [Internet]. 2001;11(1):16–22. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1051-2276\(01\)85914-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1051-2276(01)85914-8)
110. Kimmel PL, Chawla LS, Amarasinghe A, Peterson RA, Weihs KL, Simmens SJ, et al. Anthropometric measures, cytokines and survival in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2003;18(2):326–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/18.2.326>
111. Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, Samore M. Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2003;14(9):2366–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/01.asn.0000083905.72794.e6>
112. Dong J, Li Y-J, Lu X-H, Gan H-P, Zuo L, Wang H-Y. Correlations of lean body mass with nutritional indicators and mortality in patients on peritoneal dialysis. *Kidney Int* [Internet]. 2008;73(3):334–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002644>

113. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Why is protein-energy wasting associated with mortality in chronic kidney disease? *Semin Nephrol* [Internet]. 2009;29(1):3–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2008.10.002>
114. Tlatoa Ramírez HM, López López JC, Luna Blas HG, Aguilar Becerril JA, Ocaña Servín HL. Proteinuria inducida por ejercicio físico. *Med Investig* [Internet]. 2014;2(2):141–5. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s2214-3106\(15\)30012-1](http://dx.doi.org/10.1016/s2214-3106(15)30012-1)
115. Painter P, Marcus RL. Assessing physical function and physical activity in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2013;8(5):861–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2215/cjn.06590712>
116. MacKinnon HJ, Wilkinson TJ, Clarke AL, Gould DW, O’Sullivan TF, Xenophontos S, et al. The association of physical function and physical activity with all-cause mortality and adverse clinical outcomes in nondialysis chronic kidney disease: a systematic review. *Ther Adv Chronic Dis* [Internet]. 2018;9(11):209–26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/2040622318785575>
117. Bellinghieri G, Savica V, Santoro D. Renal alterations during exercise. *J Ren Nutr* [Internet]. 2008;18(1):158–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2007.10.031>
118. Saeed F, Naga Pavan Kumar Devaki P, Mahendrakar L, Holley JL. Exercise-induced proteinuria? *J Fam Pract*. 2012;61(1):23–6.
119. Hiraki K, Shibagaki Y, Izawa KP, Hotta C, Wakamiya A, Sakurada T, et al. Effects of home-based exercise on pre-dialysis chronic kidney disease patients: a randomized pilot and feasibility trial. *BMC Nephrol* [Internet]. 2017;18(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-017-0613-7>
120. Leehey DJ, Collins E, Kramer HJ, Cooper C, Butler J, McBurney C, et al. Structured exercise in obese diabetic patients with chronic kidney disease: A randomized controlled trial. *Am J Nephrol* [Internet]. 2016;44(1):54–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000447703>
121. Leehey DJ, Moinuddin I, Bast JP, Qureshi S, Jelinek CS, Cooper C, et al. Aerobic exercise in obese diabetic patients with chronic kidney disease: a randomized and controlled pilot study. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2009;8(1):62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-8-62>

122. Howden EJ, Coombes JS, Strand H, Douglas B, Campbell KL, Isbel NM. Exercise training in CKD: efficacy, adherence, and safety. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2015;65(4):583–91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.09.017>
123. Thompson S, Wiebe N, Padwal RS, Gyenes G, Headley SAE, Radhakrishnan J, et al. Correction: The effect of exercise on blood pressure in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(5):e0233869. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0233869>
124. Santamaría Olmo R, Gorostidi Pérez M. Presión arterial y progresión de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* [Internet]. 2013 [citado el 22 de agosto de 2023];5(1):4–11. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-presion-arterial-progresion-enfermedad-renal-articulo-X1888970013001180>
125. Ko GJ, Obi Y, Tortorici AR, Kalantar-Zadeh K. Dietary protein intake and chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. 2017;20(1):77–85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/mco.0000000000000342>
126. Angua JMM. “Parámetros antropométricos más idóneos para valorar el estado nutricional de los pacientes con insuficiencia renal crónica, tratados con hemodiálisis en los centros periféricos” [Internet]. *Revistaseden.org*. [citado el 23 de agosto de 2023]. Disponible en: https://www.revistaseden.org/files/art299_1.pdf
127. Laws RA, Tapsell LC, Kelly J. Nutritional status and its relationship to quality of life in a sample of chronic hemodialysis patients. *J Ren Nutr* [Internet]. 2000;10(3):139–47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/jren.2000.7412>
128. Alp Ikizler T, Cano NJ, Franch H, Fouque D, Himmelfarb J, Kalantar-Zadeh K, et al. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int* [Internet]. 2013;84(6):1096–107. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.147>
129. Doqui K. Clinical Practice Guidelines for nutrition in Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(2):1–37

130. Toigo G, Aparicio M, Attman PO, Cano N, Cianciaruso B, Engel B. Expert Working Group report on nutrition in adults patients with renal insufficiency (part 1 of 2). Clin Nutr. 2000;19:197–207

10. ANEXOS

ANEXO 1

WEST INDIAN MEDICAL JOURNAL

Telephone: (876) 927-1214
Fax: (876) 927-1846
Website: <http://www.mona.uwi.edu/fms/wimj>
E-mail: wimj@uwimona.edu.jm

Faculty of Medical Sciences
The University of the West Indies
Mona, Kingston 7
Jamaica, WI



August 07, 2023

Dr R Castillo
Nursing Department
Faculty of Health Science
University of Granada
Spain

Dear: Francisco Javier Gutierrez Barrera, Rafael Fernández Castillo

Your manuscript, number **2023-422** entitled:

“Study of bone mineral density and fracture threshold in patients on hemodialysis”

has been accepted for publication in the West Indian Medical Journal. If you wish to have reprints of your paper, please give us a written order immediately, on receipt of this letter. Fifty (50) is the minimum number of reprints that can be bought. The cost of 50 black and white reprints of 1–4 pages is US\$120.00 (most articles are between 1–4 pages). Articles exceeding four pages will cost US\$150.00. Colour reprints cost US\$150.00 for one to four pages while five page and above cost US\$180.00. If figures or photographs are included in your paper, please specify whether colour or black and white publication is required. There will be a charge of US\$50.00 for each colour figure or photograph. Black and white images attract no charge.

You may opt to fast-track your manuscript by publishing it in our open access journal, WIMJ Open, at a cost of US\$1000, payable before publication. Please visit <http://www.mona.uwi.edu/fms/wimj> for more information. Payment for reprints or colour reproduction is not required if publishing in WIMJ Open.

Yours Sincerely,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Adenike Ovundah', with a small decorative flourish to the right.

Adenike Ovundah (Mrs.) Administrative Editor

Study of bone mineral density and fracture threshold in patients on hemodialysis.

Authors: Francisco Javier Gutierrez Barrera¹ Initials FJGB email: francisco.gutierrez.barrera@gmail.com

Rafael Fernández Castillo¹ Initials RFC email: rafaelfernandez@ugr.es

1: University of Granada. Faculty of Health Sciences, Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud. Avd de la Ilustración 60 CP18016 Granada/Spain.

Corresponding Author:

Dr. Rafael Fernández Castillo.

Universidad de Granada.

Facultad de Ciencias de la Salud

Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud.

Avd de la Ilustración s/n 18071

Granada, España/Spain

Phone: Direct: +34 958248755

Mobile Phone: +34 607 855983

Email: rafaelfernandez@ugr.es

ABSTRACT

Background/Objective: Alterations in bone mineral metabolism represent an important cause of morbidity and mortality in patients with chronic renal failure on haemodialysis (CKD), the decrease in bone mass, as well as the risk of fractures are a frequent finding, there are different factors that explain this decrease in bone mass, among them those related to their anthropometric values. The aim of this study was to analyse the values of bone and mineral metabolism markers in these patients, and their correlation with bone mineral density measurements, in order to determine the fracture threshold according to PTH and bone mineral density (BMD) (g/cm²).

Material and methods: Bone mineral density (BMD), T-score measurements in femoral neck, trochanter, intertrochanter, proximal 1/3 femur, Ward's triangle, L2, L3 and L4, using DXA densitometry and body composition were studied in 73 patients (40 men and 33 women) on haemodialysis.

Results: As a group the patients showed a highly significant positive correlation between BMD and weight, height and BMI, fractures, time on dialysis and intact PTH. A strong correlation was observed between PTH values and fractures ($r = 0.655$ $p < 0.0001$), and fractures with T-score, Linear regression analysis shows that, when fracture is considered

as a dependent variable, there is a significant coefficient of determination (R^2 : 0.539) with PTH value and weighting of BMD value in the wards triangle.

Conclusions: Patients with CKD on periodic haemodialysis show a significant reduction in BMD, affecting both the lumbar spine and femur. Weight and height influence BMD and bone turnover, and are therefore two factors to be taken into account as predictors of fracture risk. The results of this study show that BMI is the main determinant of BMD, highlighting the usefulness of determining BMD in Ward's triangle and the PTH value to calculate the fracture threshold of dialysis patients.

Keywords: Bone mineral content, body mass index, chronic kidney disease, haemodialysis, renal failure.

INTRODUCTION

The classic term "renal osteodystrophy" has recently been replaced by "bone mineral metabolism disorders in chronic kidney disease" and is characterised by three components: laboratory abnormalities, bone disease and vascular calcifications(1).

The types of disease seen in CKD patients on haemodialysis are high bone remodelling disease (osteitis fibrosa cystica) due to persistently elevated PTH levels(2), the kidneys are unable to excrete accumulated phosphorus leading to a decrease in calcium and stimulation of PTH secretion. There are different factors that explain this decrease in bone mass, undoubtedly one is the type of renal osteodystrophy suffered, with secondary hyperparathyroidism in most studies being an independent risk factor for low bone mass(3,4), other more general factors are physical activity, nutrition, underlying diseases and medication intake. In CKD there is not only a lower bone mass but also an increase in fragility fractures. However, in healthy subjects, body weight is an important determinant of bone mass and higher body weight is associated with greater skeletal mass and therefore less bone loss (5,6), as this effect occurs in all weight ranges, the influence of body weight on bone mass is relevant for all subjects. Moreover, low weight is considered an important risk factor for low bone mass(7). There are different techniques for measuring bone mass, such as digital X-ray radiogrammetry (DXR), which makes it possible to obtain bone mineral density, degree of porosity and striation, in a non-invasive and highly accurate way. BMD is currently the technique of choice for the diagnosis and monitoring of bone alterations, and predicts the risk of fracture(8,9,10,11). In 1994, the World Health Organisation (WHO) published the universal diagnostic criteria for classifying the population according to the t-score (deviation of the results in comparison

with the mean BMD of the young adult population) of BMD: a) Normal: > -1 standard deviation (ds), b) Osteopenia: ≤ -1 and > -2.5 ds, and c) Osteoporosis: ≤ -2.5 ds(12). The aim of this study was to analyse the values of bone and mineral metabolism markers in these patients, and their correlation with bone mineral density measurements, in order to determine the fracture threshold according to PTH and bone mineral density (BMD) (g/cm²).

MATERIAL AND METHODS

Subjects

The sample consisted of 73 patients with CKD undergoing regular dialysis in our unit, they were not selected by any random sampling procedure and their participation in the experiment is determined by attendance at the dialysis centre on the dates when the study was conducted (April 2021 to December 2022). The ages ranged from 32 to 83 years, 40 men and 33 women, the aetiology of their renal failure is shown in figure 1.

The weight presented was for females 64.01 ± 12.64 kg in a range of 44 to 101 kg and for males 67.021 ± 12.13 kg in a range of 47 to 113 kg. The height for females was $1.50\text{m} \pm 0.064$ in a range from 1.41 to 1.65m, and for males $1.65\text{m} \pm 0.077$ in a range from 1.50 to 1.80m. 12.3% had had some type of fracture, compared to 87.7% who had not. The patients had not been hospitalised in the last six months. All patients were dialysed for 4 hours in periods of once every other day in shifts of Monday, Wednesday and Friday or Tuesday, Thursday and Saturday. Calcium in the dialysis bath was 3.5 mEq/l in 86.3 of the patients and 2.5 mEq/l in the rest. For serum phosphorus control 75% of the patients were taking phosphorus chelators (Sevelamer), 78% were taking low doses of calcitriol.

Methods

Measurement of lumbar spine and proximal femur BMD was performed by dual X-ray absorptiometry (DXA) with a Hologic DQR-4500 X-ray bone densitometry machine. This equipment measures bone mineral content accurately and quickly, using quantitative digital radiographs, so that both the measurement of bone mineral content in grams and BMD in gr/cm² can be obtained. The accuracy is better than 1% with a coefficient of variation of 1%, for a BMD= 1 g/cm², with a spatial resolution of 1.5%.

The T-score (number of standard deviations (SD) of the bone mineral density of an individual compared to a normal reference population), was classified according to WHO criteria into: Normal ≥ -1 SD; Low bone density (osteopenia) T-score < -1 and > -2.5 SD; Osteoporosis T-score ≤ -2.5 SD. In turn, a second classification of participants was made

into two groups distinguishing those with normal BMD from those with decreased BMD: "normal BMD": subjects with T-score values ≥ -1 SD and "decreased/pathological BMD": subjects with T-score values < -1 SD and "decreased/pathological BMD": subjects with T-score values < -1 SD.

Mediations were performed in the lumbar region, L-2, L-3 and L-4 vertebrae, and hip, femoral neck, trochanter, intertrochanter, 1/3 total femur and Ward's triangle (figure 2). All patients underwent anthropometric measurements of weight and height. Weight was measured by a Perperson 113481 measuring scale in kilograms and height in centimetres. BMI was calculated using the formula $\text{weight}/\text{height}^2$, and grouped according to the WHO classification into BMI < 20 slim, 20 to 25 overweight 1, 26 to 30 overweight 2, > 30 obese.

Statistical analysis

The analysis was performed using the IBM SPSS 20 statistical package. Anthropometric parameters (weight and height), BMI and BMD measures were compared between men and women by Student's t-test for independent samples, simple and multiple correlations were performed using the anthropometric measures, BMI measurements, BMD measurements, fractures, PTH measurements, T-Score, Z-Score and age, and to assess the differences between BMD and BMI in groups, analysis of variance (ANOVA) was used, and multiple linear regression analysis was performed to relate fractures and BMD. All data are expressed as mean value + standard deviation ($X \pm SD$), with p values < 0.05 being considered statistically significant.

RESULTS

Hemodialysis women presented a higher BMI than men but had a lower weight and a shorter height than men (Table 1). In terms of DMO, men had a higher bone mineral content than women in all measured areas (Table 2). The weight of the patients showed a high correlation with the DMO (Table 3). Women had a lower average base PTH than men: women: 226.31 ± 121.5 ; Men 323 ± 122.51 . A strong correlation was observed between PTH values and fractures ($R = 0.655$ $p < 0.0001$), and fractures with T score (Table 4). A negative correlation was observed between the basal body mass index and the PTH values ($R = -0.421$ $P < 0.029$). When we compare the BMD values with the BMI categories, we can see that as the IMC values increase the values of the DMM (Table 5). A negative correlation between vascular calcifications and DMO values (Table 6) was found. With respect to laboratory values, it was found that the stockings CA, P, CA X P,

FA, PAT and OC are lower among those with vascular calcifications than between those who not, with the exception of PTH and FAO (Table 7). The biochemical values of phosphorus, the calcium product X phosphorus, alkaline phosphatase, acid phosphatase (trim) were greater in women than in men, while calcium, intact pth, bone acid phosphatase (FAO) and osteocalcine They were higher in men than in women (Table 8). There was no strong correlation between the biochemical parameters of bone replacement with vascular calcifications and DMO (Table 9). The linear regression analysis shows that, when the fracture is considered a dependent variable, there is a significant coefficient of determination (R^2 : 0.539) with the value of PTH and the weighting of the value of the DMO in the triangle of the room. Table 10 and 11 shows that the combination of these two values increases precision for the calculation of the risk of fracture, as predictor variables.

DISCUSSION

In this study it can be observed that patients on haemodialysis present a positive correlation between weight and BMD, a correlation which has already been described in previous studies(13,14), as occurs with height, which reflects the importance of the mechanical action of weight and height on the mineral content of the skeleton. Both weight and height will condition the BMI ($BMI = \text{Weight} / \text{Height}^2$), which in turn will condition BMD(15).

Patients on haemodialysis present a serious disorder of calcium-phosphorus metabolism due to renal failure. The kidneys are responsible for PO_4 excretion; due to CKD, phosphorus accumulates, causing a drop in calcium levels and stimulating PTH secretion(16). PO_4 retention decreases renal hydroxylation of 25-hydroxyvitamin D and thus its conversion to 1,25(OH) $_2$ D $_3$ (Calcitriol). These low levels of calcitriol lead to intestinal calcium malabsorption, hypocalcaemia and, consequently, stimulation of PTH secretion(17). In this study, PTH levels were lower in women than in men, and there was also a negative relationship between BMI values and basal PTH values (normal values: 10 to 72. pg/mL), which suggests that secondary hyperparathyroidism has greater skeletal repercussions in women, with a preponderance of the female sex in the loss of bone mineral content, a study of postmenopausal women enrolled in the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) reported that more than half (52%) of women who experienced an osteoporosis-related fracture within 1 year had a bone mineral density T-score demonstrating osteopenia, but not osteoporosis(18). The WHO defines normal bone mass

as having a T-score above -1, low bone mass as having a T-score between -1 and -2.5 and osteoporosis as having a T-score at or below -2.5, as we can see (Table 4 and 6), there is a correlation between T-score and BMD with a high prevalence of osteoporosis, and therefore a higher rate of fractures and vascular calcifications. The association between vascular calcifications and fragility fractures is established both in the general population and in renal patients. Severe aortic calcification is associated with a higher number and severity of fractures(19). This is a worrying fact since cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death in patients with CKD, being 15 to 30 times higher than in the general population when classified by age(20).

Table 5 shows that as BMI increases, so do BMD values, being more significant at the spine level than at the femur level. Recent studies show this association between BMI and BMD(21,22).

This study shows that the prevalence of vascular calcifications in dialysis patients corroborates studies by other authors(23,24). As in previous studies, we can find a strong correlation of vascular calcifications with increasing age but no relationship with mineral metabolism abnormalities such as hypercalcaemia, $Ca \times P$ product and FAO, FA, Osteocalcin (table 9) (25,26,27).

In renal disease, decreased renal filtration rate is associated with increased PTH secretion(28). Elevated PTH is strongly associated with cortical bone loss(29). However, results on the relationship between PTH and BMD are contradictory(30,31). Furthermore, studies on the association between PTH and fracture risk in patients with end-stage CKD also showed contradictory results(32-34). One of the reasons for the different conclusions is that serum PTH has a short half-life and is dependent on calcium intake. In our study, the association between fractures and BMD is partly determined by PTH. PTH specifically influences cortical bone remodelling and therefore explains its impact on BMD specifically as measured by Ward's triangle. The updated 2017 KDIGO CKD-MBD guideline encourages the continued use of PTH trends to identify different types of bone involvement in CKD-MBD(35).

Our study obtained BMD measurements from patients on entry to our CKD programme regardless of clinical fracture risk and followed them prospectively based on the severity of their underlying kidney disease. Fracture events were determined and confirmed by reviewing patient-reported outcomes at visits to our CKD clinic and recorded in our electronic health record. Therefore, our study advances the field of fracture risk detection

in CKD by calculating a fracture threshold by relating fractures, BMD and PTH value mathematically.

CONCLUSIONS

Patients with CKD on periodic haemodialysis show a significant reduction in BMD, affecting both the lumbar spine and the femur. Weight and height influence BMD and bone turnover, and are therefore two factors to be taken into account as predictors of fracture risk. The results of this study show that BMI is the main determinant of BMD, highlighting the usefulness of determining BMD in Ward's triangle and the PTH value to calculate the fracture threshold of dialysis patients. The regression equation $Y = -0.101 + X(0.001)$ where Y is the fracture risk (where more towards value 0 less risk, more towards value 1 more risk) and X the patient's PTH value, is of high reliability for inferring the fracture threshold.

Limitations. This work is not without limitations, due to the size of the population, it would be convenient to increase the sample and make a larger study of these results.

BIBLIOGRAPHY

1. Gal-Moscovici A, Sprague SM. Bone health in chronic kidney disease-mineral and bone disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007 Jan; 14(1): 27–36.
2. Elder G. Pathophysiology and recent advances in the management of renal osteodystrophy. *J Bone Miner Res.* 2002 Dec; 17(12): 2094–105.
3. Kanjevac T, Bijelic B, Brajkovic D, Vasovic M, Stolic R. Impact of Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder on Jaw and Alveolar Bone Metabolism: A Narrative Review. *Oral Health Prev Dent.* 2018; 16(1): 79–85.
4. Bajwa NM, Sanchez CP, Lindsey RC, Watt H, Mohan S. Cortical and trabecular bone are equally affected in rats with renal failure and secondary hyperparathyroidism. *BMC Nephrol.* 2018 Feb; 19(1): 24.
5. Evenepoel P, Behets GJ, Laurent MR, D'Haese PC. Update on the role of bone biopsy in the management of patients with CKD MBD. *J Nephrol.* 2017 Oct; 30(5): 645–52.
6. Garcia FL, Dalio RB, Sugo AT, Picado CH. Bilateral spontaneous fracturing of the femoral neck in a patient with renal osteodystrophy. *Rev Bras Ortop.* 2014 Jul; 49(5): 540–2.
7. Karapinar H, Ozdemir M, Akyol S, Ulkü O. Spontaneous bilateral femoral neck fractures in a young adult with chronic renal failure. *Acta Orthop Belg.* 2003; 69(1): 82–5.

8. Lin ZZ, Wang JJ, Chung CR, et al. Epidemiology and mortality of hip fracture among patients on dialysis: Taiwan National Cohort Study. *Bone*. 2014 Jul; 64: 235–9.
9. Al Helal B, Su WS, Churchill DN, Gangji AS. Relative hypoparathyroidism and hipoalbuminemia are associated with hip fracture in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 2010 Feb; 73(2): 88–93.
10. Isaksson H, Turunen MJ, Rieppo L, et al. Infrared spectroscopy indicates altered bone turnover and remodeling activity in renal osteodystrophy. *J Bone Miner Res*. 2010 Jun; 25(6): 1360–6.
11. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, et al. Increased risk of hip fracture among patients with endstage renal disease. *Kidney Int*. 2000 Jul; 58(1): 396–9.
12. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int*. 1994 Nov;4(6):368-81.
13. Ito K, Ookawara S, Hibino et al. Skeletal Muscle Mass Index Is Positively Associated With Bone Mineral Density in Hemodialysis Patients. *Front Med (Lausanne)*. 2020 May 15;7:187.
14. Malluche HH, Davenport DL, Cantor T, Monier-Faugere MC. Bone mineral density and serum biochemical predictors of bone loss in patients with CKD on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Jul;9(7):1254-62.
15. Maimoun L, Mura T, Leprieur E, et al. Impact of obesity on bone mass throughout adult life: influence of gender and severity of obesity. *Bone*. 2016;90:23–30.
16. Nakanishi K, Shishido K, Kumata C, et al. Bone density of the femoral neck in patients on maintenance dialysis. *PLoS One*. (2018) 13:e0197965.
17. Orlic L, Mikolasevic I, Crncevic-Orlic Z, et al. Forearm bone mass predicts mortality in chronic hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab*. 2017 Jul;35(4):396-404.
18. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med* 2004; 164:1108-1112.
19. Szulc P. Vascular calcification and fracture risk. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2015 Aug;12(2):139-41.
20. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Jul;17(7):2034-47.

21. Marinho SM, Wahrlich V, Mafra D. Association Between Body Composition and Bone Mineral Density in Men on Hemodialysis. *Am J Med Sci*. 2015 Oct;350(4):286-9.
22. Jaques DA, Henderson S, Davenport A. Association between bone mineral density at different anatomical sites and both mortality and fracture risk in patients receiving renal replacement therapy: a longitudinal study. *Clin Kidney J*. 2022 Jan 31;15(6):1188-1195.
23. Pimentel A, Ureña-Torres P, Zillikens MC, Bover J, Cohen-Solal M. Fractures in patients with CKD-diagnosis, treatment, and prevention: a review by members of the European Calcified Tissue Society and the European Renal Association of Nephrology Dialysis and Transplantation. *Kidney Int*. 2017 Dec;92(6):1343-1355.
24. Ureña P, Bernard-Poenaru O, Ostertag A, Baudoin C, Cohen-Solal M, Cantor T, de Vernejoul MC. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Nov;18(11):2325-31.
25. Zhang H, Li G, Yu X, et al. China Dialysis Calcification Study Group. Progression of Vascular Calcification and Clinical Outcomes in Patients Receiving Maintenance Dialysis. *JAMA Netw Open*. 2023 May 1;6(5):e2310909.
26. Zhan Y, Zhang R, Li G. Effect of magnesium on vascular calcification in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail*. 2023 Dec;45(1):2182603.
27. Lalayiannis AD, Crabtree NJ, Ferro CJ, et al. Bone Mineral Density and Vascular Calcification in Children and Young Adults With CKD 4 to 5 or on Dialysis. *Kidney Int Rep*. 2022 Nov 2;8(2):265-273.
28. Levin A, Bakris G, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int*. 2007;71:31–38.
29. Duan Y, Luca VD, Seeman E. Parathyroid hormone deficiency and excess: similar effects on trabecular bone but differing effects on cortical bone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:718–722.
30. Jadoul M, Albert J, Akiba T, et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*. 2006;70:1358–1366
31. Fidan N, Inci A, Coban M, Ulman C, Kursat S. Bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in predialysis patients with chronic kidney disease. *J Investig Med*. 2016;64:861–866.

32. Fishbane S, Hazzan AD, Jhaveri KD, Ma L, Jr EL. Bone parameters and risk of hip and femur fractures in patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol: CJASN*. 2016;11:1063–1072.
33. Fuller DS, Pisoni RL, Bieber BA, Gillespie BW, Robinson BM. The DOPPS Practice Monitor for US dialysis care: trends through December 2011. *Am J Kidney Dis*. 2013;61:342–346.
34. Iimori S, Mori Y, Akita W, et al. Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients a single-center cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:345–351.
35. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int*. 2017;92:26–36.

Table 1. BMI, weight and height comparison by gender

Gender	BMI	weight (Kg)	height (m)
Woman	28.065 ± 4.66	64.06±12.64	1.50±0.064
Man	24.79 ± 3.70	67.63±12.11	1.65± 0.07

Values: mean ± standard deviation.

Table 2. Bone mineral density by gender

Gender	BMD							
	Neck.	Troc.	Intertroc.	1/3 femur	Ward	L2	L3	L4
Woman	0.6 ±0.11	0.4± 0.12	0.8± 0.19	0.7± 0.15	0.4± 0.16	0.8± 0.18	0.8± 0.16	0.8± 0.17
Men	0.7±0.14	0.6± 0.13	0.9± 0.18	0.8±0.15	0.5± 0.14	0.9± 0.17	0.9± 0.16	0.9± 0.22

Values: mean ± standard deviation.

Table 3: Correlations between BMD weight and height

	BMD							
	Neck	Troc.	Intertroc.	1/3 femur	Ward	L2	L3	L4
weight r:	0.401	0.456	0.453	0.458	0.295	0.318	0.312	0.253
height r:	0.350	0.477	0.318	0.377	0.264	0.359	0.391	0.417

p< 0.05

Table 4: Correlations between Fractures and T-score

	T- score							
	Neck	Troc.	Intertroc.	1/3 femur	Ward	L2	L3	L4
Fractures:	-0.250	-0.288	-0.238	-0.240	-0.312	0.015	-0.106	-0.099

p< 0.05

Table 5: Comparison of BMI categories with BMD

BMI	BMD gr/cm ²							
	Neck.	Trocanter	Intertroc.	1/3 femur	Ward	L2	L3	L4
<20	0,62 ± 0,15	0,52 ± 0,07	0,86 ± 0,18	0,71 ± 0,14	0,48 ± 0,16	0,86 ± 0,03	0,87 ± 0,06	0,83 ± 0,03
20 a 25	0,66 ± 0,13	0,54 ± 0,14	0,87 ± 0,18	0,74 ± 0,16	0,49 ± 0,17	0,89 ± 0,15	0,90 ± 0,15	0,91 ± 0,18
26 a 30	0,69 ± 0,13	0,57 ± 0,15	0,97 ± 0,19	0,80 ± 0,17	0,51 ± 0,09	0,91 ± 0,20	0,93 ± 0,28	0,92 ± 0,06
>30	0,67 ± 0,15	0,58 ± 0,13	0,98 ± 0,18	0,81 ± 0,16	0,54 ± 0,13	0,98 ± 0,22	0,96 ± 0,22	0,95 ± 0,24

Values: mean ± standard deviation.

Table 6: correlation between T-score values and vascular calcifications

	T- score							
	Neck	Troc.	Intertroc.	1/3 femur	Ward	L2	L3	L4
Vasc. Calci	-0.309	-0.247	-0.274	-0.284	-0.363	-0.413	-0.432	-0.398

p< 0.05

Table 7: Laboratory values and vascular calcifications

	Vascular calcifications	Mean	SD
Ca	no	9,7444	,71434
	yes	9,2118	,75157
P	no	5,2778	1,42897
	yes	4,8824	1,02178
CaxP	no	48,4614	19,94851
	yes	45,2353	11,56331
PTH	no	188,89	121,832
	yes	314,89	329,711
ALP	no	323,22	236,799
	yes	317,35	337,636
bALP	no	16,6111	18,97601
	yes	25,2956	42,71024
FATR	no	6,11	1,537
	yes	5,82	1,879
Oc	no	38,233	45,0517
	yes	29,800	24,0248

Values: mean \pm standard deviation.

Table 8. Laboratory values by gender.

Marcadores	Género	N	Media	SD
Ca	Woman	33	9,2643	0,74173
	Man	40	9,5500	0,80397
P	Woman	33	5,1714	1,21682
	Man	40	4,8417	1,12852
CaxP	Woman	33	48,0975	13,61480
	Man	40	44,2550	14,92724
iPTH basal	Woman	33	226,36	121,565
	Man	40	323,00	388,050
FA	Woman	33	359,57	332,326
	Man	40	272,50	267,657
FAO	Woman	33	16,7371	15,13373
	Man	40	29,0827	51,73137
FATR	Woman	33	6,14	1,460
	Man	40	5,67	2,060
Oc	Woman	33	31,636	33,7540
	Man	40	33,983	31,6858

Values: mean \pm standard deviation.

Table 9. Correlation between biochemical parameters, bone turnover and vascular calcifications.

		Ca	P	CaxP	PTH	FA	FAO	FATR	Oc
Calcifications	r	-0,336	-0,165	-0,106	0,215	-0,009	0,119	-0,080	-0,127
	Sig.	,093	,422	,621	,282	,963	,571	,697	,536

Table 10. Linear regression, model summary^{b,c}

Model	R	R squared	corrected R squared	Typical error of the estimate
1	,734 ^a	,539	,520	,156

a. Predictor variables: (Constant), basal PTH

b. Dependent variable: fracture

c. Weighted Least Squares Regression - Weighted by Ward's Triangle. (gr/cm²)

Figure 1: Causes of CKD in the study population

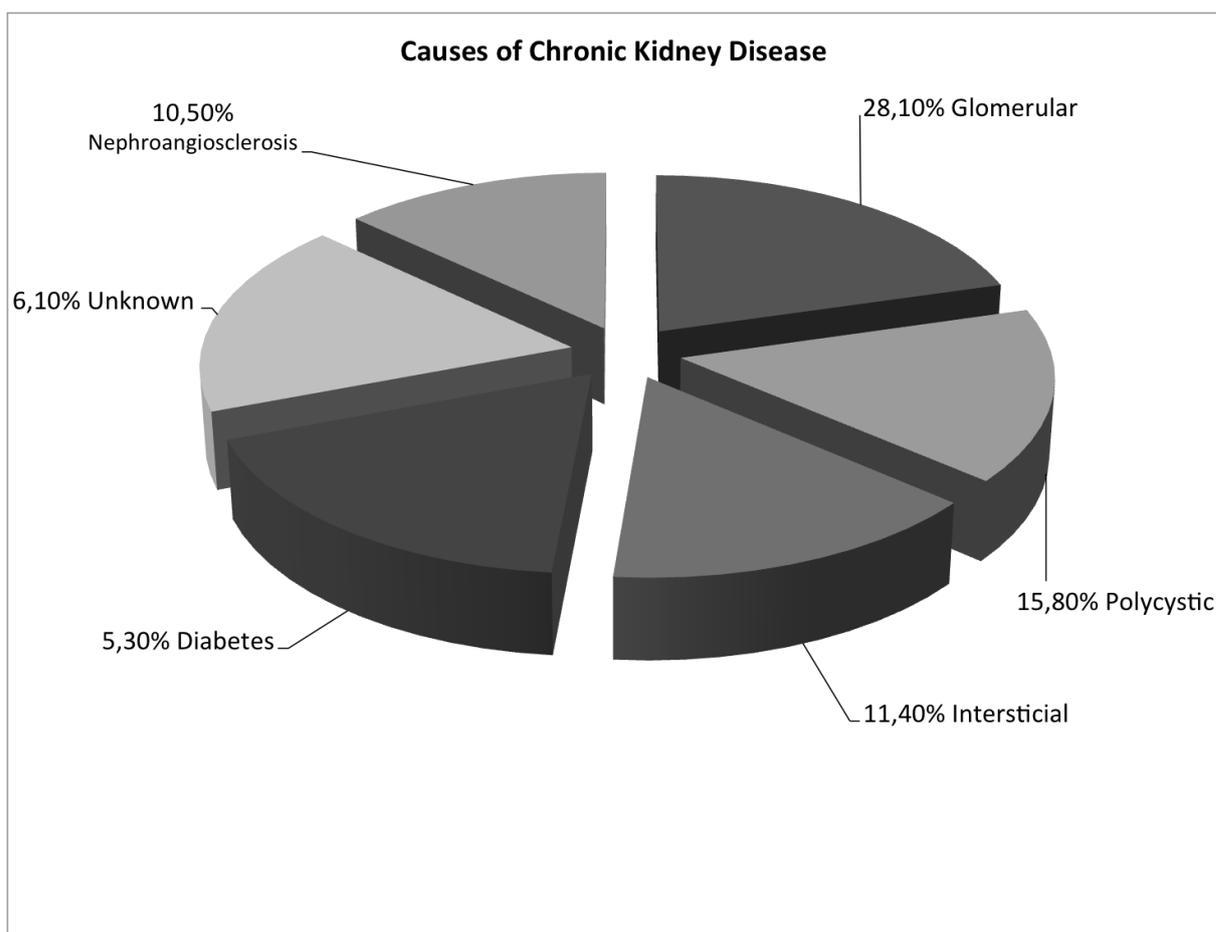
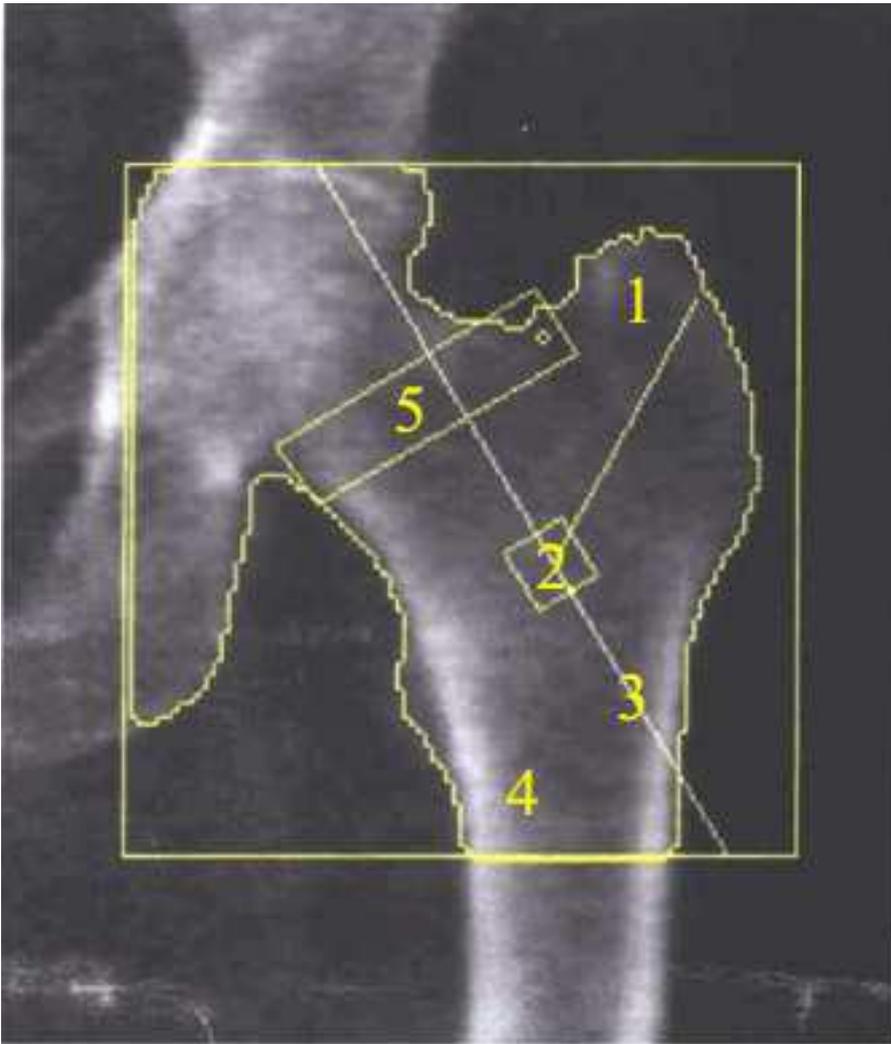


Figure 2: BMD measurements in the study population



1: Trochanter.

2: The small square samples “Wards Triangle”, which represents the lowest BMD in the hip.

This area often shows the earliest loss or earliest improvement in the hip.

3: Intertrochanter line.

4: 1/3 of total femur.

5: Femur Neck

ANEXO 2

Rev. Nefrol. Dial. Traspl. 2023;43(2): 96-105

Artículo Original



Longitudinal study of the body mass index and biochemical nutritional parameters of patients in dialysis

Estudio longitudinal del índice de masa corporal y parámetros bioquímicos nutricionales en pacientes en diálisis

Francisco Javier Gutierrez Barrera¹, Raquel García Perez¹, Rafael Fernández Castillo¹ ORCID: 0000-0002-1814-5254 - rafaelfernandez@ugr.es, Antonio Liñán González¹

1) University of Granada. Faculty of Health Sciences, Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud. Avd de la Ilustración 60 CP18016 Granada/Spain

Longitudinal study of the body mass index and biochemical nutritional parameters of patients in dialysis

Estudio longitudinal del índice de masa corporal y parámetros bioquímicos nutricionales en pacientes en diálisis

Francisco Javier Gutiérrez Barrera ¹, Raquel García Pérez ¹, Rafael Fernández Castillo ¹, Antonio Liñán González ¹

Correspondencia: R. Fernández Castillo

ORCID: 0000-0002-1814-5254

rafaelfernandez@ugr.es

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 16-11-2022

Corregido: 24-11-2022

Aceptado: 12-12-2022

1) University of Granada. Faculty of Health Sciences, Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud. Avd de la Ilustración 60 CP18016 Granada/Spain. ISSN 0326-3428

ABSTRACT

Background/Aim: Chronic kidney failure is frequently related to malnutrition. This research aimed to assess the nutritional status of hemodialysis patients by assessing their biochemical and anthropometric parameters and determining whether the disorders suffered stemmed from nutritional deterioration directly related to time on dialysis.

Materials and Methods: This research monitored 90 patients of both genders with chronic kidney failure who regularly received hemodialysis at the kidney unit of our Hospital in Granada (Spain) over five years. The patient's blood was tested quarterly for plasma albumin (Alb), total cholesterol (TC), and total proteins (TP) and monthly for transferrin (Tr). Anthropometric measurements were taken of the patient's weight, height, and body mass index (BMI) and, based on the patient's BMI, classified as established by the World Health Organization. **Results:** During the five years of our study, patients

experienced a statistically significant decrease in total protein (0.941g/dl), plasma albumin (0.9382g/dl), total cholesterol (23.77mg/dl), and transferrin (78.17. g/ dl) $p < 0.0001$. On the contrary, the mean BMI values did not show statistically relevant differences ($p < 0.805$). However, all patients remained in the WHO category of overweight. The body volume values did not show statistically significant differences either. **Conclusions:** In conclusion, the nutritional deterioration of these patients was not reflected in their BMI but mainly in their serum chemistry.

KEYWORDS: Body Mass Index, Malnutrition, Chronic Kidney Disease, Biochemical parameters.

INTRODUCTION

Kidneys are the organs in charge of maintaining a stable internal environment, which means the regulation of extracellular fluids, electrolytes, and the acid-base balance. Therefore, patients with end-stage kidney disease are more likely to develop complications, such as malnutrition. Malnutrition and protein-energy wasting are present in too many patients with chronic renal insufficiency (1). This fact is mainly due to alterations in protein and energy metabolism, hormonal imbalance, infections, and reduced food intake due to anorexia, nausea, and vomiting, caused by uremic toxicity (2). In recent years, research on patients in hemodialysis (HD) has reported an association between signs of malnutrition, namely, reduced serum albumin, dry weight, total cholesterol, and increased morbidity and mortality (3,4). Various studies have evaluated the nutritional status of patients at the start of dialysis programs and have found a high incidence of alterations indicative of protein-calorie malnutrition (4). In addition, their serum albumin tends to be below average, which is significant since hypoalbuminemia is the most important single risk factor predicting mortality in hemodialysis patients (5). Also significant are atherosclerosis (aggravated by hypertension and smoking) and other mechanisms, such as oxidative stress, inflammation, and malnutrition in patients with HD (6,7,8). Such patients tend to have a low body mass index, altered lipoprotein profiles, and high levels of LDL, all of which are predictors of low survival (9,10,11,12). In general, the prevalence of malnutrition ranges from 18% to 75% in different cohorts of chronic kidney disease (CKD) patients (13). Data from five European countries participating in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), which evaluated specific nutritional indicators in 2,498 patients, showed a considerable variation

in these parameters between countries. For example, the prevalence of moderate-severe malnutrition measured by subjective global assessment (SGA) was lower in Spain (14.4%), whereas the highest prevalence was recorded in France (22.5%) (14). A similar report shows a prevalence of about 20% in the USA (15). In 2008, because of the urgent need for a universal definition of malnutrition and in order to avoid conceptual errors and misinterpreted data, the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM) proposed the standardized use of the term “protein-energy wasting” to foster a better understanding and treatment of nutrition problems in uremic patients. This panel of experts defined “protein-energy wasting (PEW)” as “the state of decreased body stores of protein and energy fuels (that is, body protein and fat masses).” (13). **Table 1** lists the ISRNM criteria for the diagnosis of PEW.

The longitudinal study presented in this paper evaluated the nutritional evolution of a sample of hemodialysis patients over five years. For this purpose, we assessed modifications in their body mass index (BMI) and the relation of the BMI to biochemical and nutritional parameters such as total proteins (TP), serum albumin (Alb), Total Cholesterol (TC), and plasma transferrin (Tr). The objective was to determine whether these patients suffered alterations produced by nutritional deterioration directly related to dialysis time.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

The sample population comprised 90 patients of both genders (47 males and 43 females), aged 18 to 83 years, with chronic renal insufficiency.

All subjects regularly received hemodialysis in the kidney unit of the Virgen de las Nieves University Hospital in Granada (Spain). They had been in treatment for at least three months, the time necessary to ensure their clinical stabilization in the predialysis stage. The subjects were not randomly selected. Their participation in the study was determined by the fact that they received treatment at the dialysis center from January 2015 to December 2019, the five-year duration of the research study. **Table 2** shows the etiology of the kidney disease of the subjects.

Methods

Hemodialysis was performed with a single-use capillary dialyzer and a biocompatible synthetic membrane, the same for all patients. However, depending on dialysis needs, a high-permeability dialyzer was used with a higher ultrafiltration coefficient and clearance rate of molecules with no difference in the degree of biocompatibility of the membrane or sterilization technique. Hemodialysis was administered in three weekly sessions. The composition of the dialysate fluid was the following: sodium 140 mmol/l (sodium chloride 174.35 g); potassium 1.5 mmol/l (potassium chloride 4.12 g); calcium 1.5 mmol/l (calcium chloride 2H₂O 8.14 g); magnesium 0.5 mmol/l (magnesium chloride 6H₂O 3.76 g); chlorine 5 mmol/l, HCO₃⁻ 35 mmol /l; CH₃COO 4 mmol /l; glucose 1g/l; osmolarity 295 mosm/l.

The patients received conventional hemodialysis, which followed International Therapeutic Guidelines (19) and applied the uremic kinetic model based on the second-generation Daugirdas equation to maintain Kt/V values equal to or greater than 1.2. The length of each hemodialysis session was modified accordingly (from 180 to 270 minutes). Enoxaparin, erythropoietin, parenteral iron, thiamine, L-carnitine, and vitamin C were intravenously administered to all patients.

According to the analytical controls in the dialysis center, plasma albumin (Alb), total cholesterol (TC), and total proteins (TP) were measured quarterly, and transferrin (Tr) was measured monthly. Blood samples were collected directly from the vascular access for hemodialysis before the beginning of the treatment and the administration of heparin.

Peripheral blood samples were taken between 8.30 a.m. and 9 a.m., and between 1.30 p.m. and 2 p.m., given the long duration of the study and ever during the patient's morning and afternoon schedule for the hemodialysis session. The sample consisted of 6 ml of blood extracted in a Venoject® II tube (Terumo; autosep®). The biochemistry determinations were made at 37° with a Roche/ Hitachi 747 clinical chemistry analyzer and the corresponding reagents, also supplied by Roche. Albumin concentrations were determined with the bromocresol green dye binding (BCG) method.

omocresol green dye binding (BCG) method. In order to evaluate the hydration and nutritional status of the patients, we used the bioelectrical impedance vector analysis (BIVA). A bioelectrical impedance measurement (BIA) was performed for all patients by

the same evaluator, equipment, and methodology. Patients were fasting overnight or for 4 hours, without metallic objects, without having exercised intensely or having consumed alcoholic beverages 24 hours before the measurement, and, in the case of women, without being in their menstrual period.

The bioelectrical impedance was measured with mono-frequency equipment (50 kHz), model RJL System Quantum II, immediately before initiating the hemodialysis session and 10 minutes after the end.

Extracellular water (ECW), intracellular water (ICW), total body water (TBW), fat mass (%), and fat-free mass (FFM) were estimated using formulated prediction equations in the manufacturer's software by measuring impedance values in different frequencies. PA was recorded (the arc tangent of the Xc/R ratio).

In addition, anthropometric measurements of weight and height were performed with a balance/ stadiometer (Perperson 113481). Weight was measured in kilograms and height in centimeters. BMI was calculated with the formula: weight (kg)/ height (m²). Patients were then classified in one of the following WHO categories: (i) underweight [BMI < 18.50]; (ii) normal [BMI 18.50 – 24.99]; (iii) overweight [BMI 25 – 29.99]; (iv) obese [BMI ≥ 30]. According to the International Society of Renal Nutrition and Metabolism, the malnutrition threshold corresponded to a BMI < 23 kg/m² and albumin levels <3.8 g/dl (12).

Statistical analysis

The SPSS 15.0.1 software package was used for the statistical analysis. The significant differences between BMI, biochemical parameters, and years were evaluated with an analysis of variance (ANOVA). In addition, the Kaplan Meier estimator was used to assess patient survival concerning albumin and BMI. All data are expressed as a mean value ± standard deviation ($X \pm SD$) based on a statistical significance of $p < 0.05$.

RESULTS

As shown in **Table 3**, mean total protein levels progressively decreased from the first to the fifth year of the study.

Reference values for total plasma proteins ranged from a minimum of 6 g/dl to a maximum of 8.3 g/dl. Values below 6g/dl were not recorded during the first year.

However, the situation changed dramatically in the second year, and 40.4% of the values were lower than 6g/dl. There was a slight improvement in the third year, with 34% below the minimum reference value. The improvement continued in the fourth year with 25.5% and 25.4% in the fifth year. Average plasma albumin levels also dropped significantly during the five years of the study (see **Table 3**). During the first year, no values were below the minimum reference values (3.4 - 5.4 g/dl), whereas in the second year, 16.1% of values were lower than the minimum. In the following years, the situation became worse since there was a steady increase of patients with levels lower than the minimum: 35.7% (third year): 48.2% (fourth year), and 49.6% (fifth year). None of the patients had plasma albumin levels higher than the laboratory reference values.

Regarding total cholesterol levels, values also progressively decreased from the study's first to the fifth year (see **Table 3**). During the first year, 7.1% of the values were below the minimum reference value (150 mg/dl). However, this percentage rose to 28.6% during the second year, slightly increasing to 29.2% in the third year. The percentage soared to 47% in the fourth year and finally rose to 48.2% in the fifth year. The values obtained ranged from a minimum of 79 mg/dl to a maximum of 305 mg/dl.

Transferrin values also decreased from the study's first to the fifth year (see **Table 2**). As reflected in the results, 9% of the patients presented low plasma transferrin values during the first year, a percentage that rose to 15.3% in the second year. The percentage increased to 41.1% in the third year, then plateaued to 42.7% (fourth year) and 41.6% (fifth year).

During the five years of our study, the patients experienced a statistically significant decrease in total proteins, plasma albumin, total cholesterol, and transferrin ($p < 0.0001$). In contrast, the mean BMI values did not show statistically relevant differences ($p < 0.805$). Nevertheless, as can be observed, all the patients remained in the WHO overweight category (see **Table 4**).

As reflected in the average BMI values classified in the WHO categories, the percentage of overweight and obese patients steadily increased yearly (**Table 5**).

Figures 1A and 1B show that patients suffering from malnutrition with a BMI $< 23\text{kg/m}^2$ and albumin levels $< 3.8\text{ g/dl}$ present a much lower survival than non-malnourished patients.

The body composition data of the study participants are summarized in **Table 6**. We did not detect significant differences in total body water (TBW), extracellular water (ECW), or intracellular water between (ICW) pre and postdialysis patients.

DISCUSSION

The nutritional status of patients on hemodialysis has always been a complex issue to evaluate because of the lack of standardized criteria that can be used to identify a state of protein-calorie malnutrition (PCM) (17). PCM leads to a decrease in the body's protein and fat content. It is a frequent disorder in dialysis patients. It can have many causes since the dialysis procedure leads to nutrient losses through the dialysis fluid and decreased protein synthesis during treatment (18,20).

Nevertheless, when patients begin dialysis, there is an immediate improvement in these parameters, as reflected in an increase in serum albumin, prealbumin, acute phase reactants, and serum creatinine concentration (20,21). These facts positively affect their appetite and improve their nutritional status. However, as the treatment continues over a more extended period, malnutrition becomes a problem because of the loss of appetite caused by uremia and hemodialysis (23,24).

Regarding the evaluation of the different biochemical parameters used to assess the nutritional status of patients, total protein levels are significantly related to death risk (25). Moreover, because of the correlation between the levels of total serum proteins and serum albumin ($r = 0.411$, $p < 0.01$), it is generally agreed that both parameters can be used to evaluate nutritional status since they reflect the visceral protein mass. However, its importance as an early nutritional marker is considered linked to albumin values and is less sensitive (26,27).

The results showed a progressive reduction in the annual mean values of total proteins and serum albumin. During the five years of the study, these values experienced a significant decrease ($p < 0.0001$) though the reduction in protein levels was less pronounced than the reduction in albumin levels. Serum albumin is a significant nutritional marker of malnutrition in patients with chronic kidney disease. Various studies have shown that a serum albumin level below 3.5 g/dl significantly predicts mortality and hospitalization in chronic hemodialysis patients, primarily because of cardiovascular problems (28).

During our study, the mean total cholesterol values of the patients also decreased significantly ($p < 0.0001$). In consonance with international guidelines and the HEMO Study (29), a total cholesterol value lower than 150 mg/dl was considered an indicator of malnutrition. The fact that patients in dialysis tend to suffer from hypocholesterolemia was confirmed by the low total cholesterol values reported in our study. These findings agree with previous research (30,31), which affirms that a low total cholesterol level is a clear sign of poor nutritional status. Chronic kidney disease produces substantial alterations in lipoproteins from the earliest stages of the disease. One of the most frequent is the association between hypertriglyceridemia and low HDL (32). The lipid profile in hemodialysis patients is even more complex because malnutrition and inflammation can decrease total cholesterol and LDL levels.

Our results showed that transferrin levels decreased significantly during the five years of the study ($p < 0.0001$) and were well below the values of the normal-nourished population. Serum transferrin levels are affected by nutritional factors (such as serum albumin levels during a stress response) and iron metabolism (33). The shorter half-life of transferrin gives it a theoretical advantage over albumin as a nutritional marker, even though both serum transferrin and albumin levels correlate with the risk of morbidity and mortality in dialysis patients (34).

The BMI was proposed as an index of protein-calorie malnutrition (Chazot, 2001) comparable to arm circumference (35). However, it is not a very important nutritional factor in dialysis patients. Many studies have analyzed BMI as a possible malnutrition indicator. They have not found any direct relation and consider it a weak predictor of patient survival (36,38). Others also regard BMI as a weak determinant of nutritional status and have even challenged the need to increase BMI and maintain muscle mass to reduce patient mortality rate (39,41). Our results showed that serum albumin represents a nutritional risk for the dialysis population when defined according to the International Society of Renal Nutrition and Metabolism criteria.

Our study did not find any statistically significant differences that reflect the importance of BMI as an anthropometric factor and predictor of malnutrition. BMI only acquires importance when it is defined according to criteria similar to serum albumin.

CONCLUSIONS

During the five years that our population of hemodialysis patients was monitored, the values of the biochemical markers analyzed were low and progressively decreased. Total cholesterol and transferrin values suffered the most remarkable alteration and were the markers more indicative of nutritional changes in our patients. After this evaluation period, a significant decrease in nutritional biochemical parameters was observed, namely, in total proteins, albumin, total cholesterol, and transferrin. These low values reflect the nutritional deterioration of patients as the treatment progressed and show the need to address the nutrition of the CKD patient at the onset of hemodialysis and as a fundamental part of the therapy. As evidenced in our results, BMI was not associated with malnutrition. For this reason, the nutritional deterioration of patients in hemodialysis is mainly reflected in their serum chemistry and not in the anthropometric data.

BIBLIOGRAPHY

- 1) Ikizler T. A. Optimal nutrition in hemodialysis patients. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2013;20(2):181–189. doi: 10.1053/j.ackd.2012.12.002.
- 2) Bigogno F. G., Fetter R. L., Avesani C. M. Applicability of subjective global assessment and malnutrition inflammation score in the assessment of nutritional status on chronic kidney disease. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2014;36(2):236–240.
- 3) Bramania PK, Ruggajo P, Bramania R, Mahmoud M, Furia FF. Prevalence of malnutrition inflammation complex syndrome among patients on maintenance haemodialysis at Muhimbili National Hospital in Tanzania: a cross-sectional study. *BMC Nephrol*. 2020 Nov 30;21(1):521.
- 4) Ruperto M., Sánchez-Muniz F. J., Barril G. Predictors of protein-energy wasting in haemodialysis patients: a cross-sectional study. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2016;29(1):38–47.
- 5) Zafar R. A new insight into the pathogenesis of cardiovascular diseases: stress-induced lipidmediated, vascular diseases. *Journal of Cardiovascular Diseases and Diagnosis*. 2015; 3:2–21.

- 6) Liakopoulos V., Roumeliotis S., Gorny X., Dounousi E., Mertens P. R. Oxidative stress in hemodialysis patients: a review of the literature. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017; 2017:22.
- 7) Boudouris G., Verginadis I. I., Simos Y. V., et al. . Oxidative stress in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) and the significant role of vitamin C and e supplementation. *International Urology and Nephrology*. 2013;45(4):1137–1144.
- 8) Said S., Hernandez G. T. The link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Journal of Nephropathology*. 2014;3(3):99–104.
- 9) Brucki S. M. D., Nitrini R., Caramelli P., Bertolucci P. H. F., Okamoto I. H. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2003;61(3B):777–781.
- 10) Cano N. J. M., Miolane-Debouit M., Léger J., Heng A. E. Assessment of body protein: energy status in chronic kidney disease. *Seminars in Nephrology*. 2009;29(1):59–66.
- 11) Lee J., Choi J. Y., Kwon Y. K., et al. . Changes in serum metabolites with the stage of chronic kidney disease: comparison of diabetes and non-diabetes. *Clinica Chimica Acta*. 2016; 459:123–131.
- 12) Morais A. A. C., Silva M. A. T., Faintuch J., et al. . Correlation of nutritional status and food intake in hemodialysis patients. *Clinics*. 2005;60(3):185–192.
- 13) Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, et al. . A proposed nomenclature and diagnostic criteria for proteinenergy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008;73(4):391-98.
- 14) Hecking E, Bragg-Gresham JL, Rayner HC, Pisoni RL, Andreucci VE, Combe C, et al. . Haemodialysis prescription, adherence, and nutritional indicators in five European countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(1):100-7.
- 15) Combe C, McCullough KP, Asano Y, Ginsberg N, Maroni BJ, Pifer TB. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) and the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): nutrition guidelines, indicators, and practices. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(5 Suppl 2):39-46.

- 16) Daugirdas JT, Depner TA, Gotch FA, Greene T, Keshaviah PR, Levin NW, et al. . Comparison of methods to predict equilibrated Kt/V in the HEMO pilot study. *Kidney Int.* 1997; 52: 1395-1405.
- 17) Piratelli CM, Telarolli Junior R. Nutritional evaluation of stage 5 chronic kidney disease patients on dialysis. *Sao Paulo Med. J.* 2012; 130: 392–97.
- 18) Rammohan M, Kalantar-Zadeh K, Liang A, Ghossein C. Megestrol acetate in a moderate dose for the treatment of malnutrition inflammation complex in maintenance dialysis patients. *J Renal Nutrition.* 2005; 15:345–355.
- 19) Bossola M, Tazza L, Giungi S, Luciani G. Anorexia in hemodiálisis patients: an update. *Kidney Int.* 2006; 70:417–422.
- 20) Wong S, Pinkney J. Role of cytokines in regulating feeding behavior. *Current Drug Targets* 2004; 5:251– 263.
- 21) Akpele L, Bailey JL. Nutrition counseling impacts serum albumin levels. *J Ren Nutr.* 2004;14(3):143-8.
- 22) Tomayko EJ, Kistler BM, Fitschen PJ, Wilund KR. Intradialytic protein supplementation reduces inflammation and improves physical function in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2015;25(3):276-83.
- 23) Sezer S, Bal Z, Tural E, Uyar ME, Acar NO. Long-term oral nutrition supplementation improves outcomes in malnourished patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(8):960-5.
- 24) Lacson E, Jr., Wang W, Zebrowski B, Wingard R, Hakim RM. Outcomes associated with intradialytic oral nutritional supplements in patients undergoing maintenance hemodialysis: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(4):591-600.
- 25) Scott MK, Shah NA, Vilay AM, Thomas J, 3rd, Kraus MA, Mueller BA. Effects of peri dialytic oral supplements on nutritional status and quality of life in chronic hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2009;19(2):145-52.
- 26) Caglar K, Fedje L, Dimmitt R, Hakim RM, Shyr Y, Ikizler TA. Therapeutic effects of oral nutritional supplementation during hemodialysis. *Kidney Int.* 2002;62(3):1054-9.

- 27) Rattanasompattikul M, Molnar MZ, Lee ML, Dukkipati R, Bross R, Jing J, et al. . AntiInflammatory and Anti-Oxidative Nutrition in Hypoalbuminemic Dialysis Patients (AIONID) study: results of the pilot-feasibility, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2013;4(4):247-57.
- 28) Dong J, Sundell MB, Pupim LB, Wu P, Shintani A, Ikizler TA. The effect of resistance exercise to augment long-term benefits of intradialytic oral nutritional supplementation in chronic hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2011;21(2):149-59.
- 29) Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. . Effect of Dialysis Dose and Membrane Flux in Maintenance Hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 347:2010-2019.
- 30) Vaziri ND, Norris K. Lipid disorders and their relevance to outcomes in chronic kidney disease. *Blood Purif*. 2011; 31:189-196.
- 31) Bowden RG, Wilson RL. Malnutrition, inflammation, and lipids in a cohort of dialysis patients. *Postgrad Med*. 2010; 122:196-202.
- 32) Chmielewski M, Verduijn M, Drechsler C, Lindholm B, Stenvinkel P, Rutkowski B et al. . Low cholesterol in dialysis patients--causal factor for mortality or an effect of confounding? *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26:3325-3331.
- 33) Kim SM, Lee CH, Oh YK, Joo KW, Kim YS, Kim S et al. . The effects of oral iron supplementation on the progression of anemia and renal dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol*. 2011; 75:472-479.
- 34) Song WJ, Sohng KY. Effects of progressive resistance training on body composition, physical fitness and quality of life of patients on hemodialysis. *J. Korean Acad. Nurs*. 2012; 42: 947-56. 35) Chazot C, Laurent G, Charra By cols.: Malnutrition in long-term haemodialysis survivors. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(1):61-9.
- 36) Fang W, Yang X, Kothari J, et al. .: Patient and technique survival of diabetics on peritoneal dialysis: one center's experience and review of the literature. *Clin Nephrol* 2008; 69:193-200.
- 37) Lawson JA, Lazarus R, Kelly JJ: Prevalence and prognostic significance of malnutrition in chronic renal insufficiency. *J Ren Nutr* 2001; 11:16-22.

- 38) Kimmel PL, Chawla LS, Amarasinghe A, et al. .: Anthropometric measures, cytokines and survival in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:326-32.
- 39) Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, et al. .: Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2366-72.
- 40) Dong J, Li YJ, Lu XH, et al. .: Correlations of lean body mass with nutritional indicators and mortality in patients on peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2008; 73:334-40.
- 41) Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K: Why is proteinenergy wasting associated with mortality in chronic kidney disease? *Semin Nephrol* 2009;29:3-14.

Table 1. PEW diagnostic criteria.

Serum chemistry	Body mass	Muscle mass	Dietary intake
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Serum albumin <3.8 g per 100 mL (Bromcresol Verde)^a ▪ Serum prealbumin (transthyretin) <30mg per 100 mL (for maintenance dialysis patients only; levels may vary according to GFR level for patients with CKD states 2-5)^a ▪ Serum cholesterol <100mg per 100 mL 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ BMI <23^b ▪ Unintentional weight loss over time: 5% over 3 meses or 10% over 6 months ▪ Total body fat percentage <10% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Muscle wasting: reduced muscle mass 5% over 3 months or 10% over 6 months ▪ Reduced mid-arm muscle circumference area^c (reduction >10% in relation to 50th percentile of reference population) ▪ Creatinine appearance^d 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Unintentional low DPI <0.80 g kg⁻¹ day⁻¹ for at least 2 months^e for dialysis patients or <0.6 g kg⁻¹ día⁻¹ for patients with CKD states ▪ Unintentional low DEI <25 kcal kg⁻¹ day⁻¹ for at least two months^e

BMI, body mass index; CKD, chronic kidney disease; DEI, dietary protein intake; GFR, glomerular filtration rate; nPCR, normalized protein catabolic rate; nPNA, normalized protein nitrogen appearance; PEW, protein–energy wasting.

At least three out of the four listed categories (and at least one test in each of the selected category) must be satisfied for the diagnosis of kidney disease-related PEW. Optimally, each criterion should be documented on at least three occasions, preferably 2–4 weeks apart.

^a Not valid if low concentrations are due to abnormally great urinary or gastrointestinal protein losses, liver disease, or cholesterol-lowering medicines.

^b A lower BMI might be desirable for certain Asian populations; weight must be edema-free mass, for example, post-dialysis dry weight.

^c Measurement must be performed by a trained anthropometrist.

^d Creatinine appearance is influenced by both muscle mass and meat intake.

^e Can be assessed by dietary diaries and interviews, or for protein intake by calculation of normalized protein equivalent of total nitrogen appearance (nPNA or nPCR) as determined by urea kinetic measurement.

Table 2: Etiology of the kidney disease of the sample population.

Etiology of the kidney disease	Percentage
Non-affiliated	19.6%
Diabetes	16%
Interstitial	15.1%
Glomerular	20.5%
Vascular	15.1%
Cystic	9.6%
Hereditary	1.4%
Lupus	1.4%
Amyloidosis	1.3%

Table 3: Biochemical parameter values of the sample population.

Biochemistry	Year	Mean	Standard deviation	Min.	Max.
Total cholesterol	1	180.72	39.549	111	239
	2	167.31	40.202	109	237
	3	162.54	36.536	93	240
	4	157.70	33.673	79	239
	5	156.95	31.031	86	233
Total proteins	1	7.440	0.5806	6.1	8.3
	2	6.605	0.6890	5.1	8.1
	3	6.569	0.5413	5.4	8.3
	4	6.502	0.4901	4.5	7.9
	5	6.499	0.4586	4.4	7.8
Albumin	1	4.5333	0.31734	3.90	5.10
	2	4.0010	0.44508	2.10	4.80
	3	3.7344	0.31564	2.60	4.30
	4	3.7195	0.35107	2.50	4.60
	5	3.5951	0.40905	2.30	4.30
Transferrin	1	243.41	52.804	117	391
	2	188.73	48.471	83	367
	3	164.59	32.028	28	381
	4	167.52	31.917	73	273
	5	165.24	33.586	55	324

Table 4: Evolution of the annual mean BMI values of the sample population.

Year	Mean	Standard deviation	Minimum	Maximum
1	25.60	3.82	18.2	31.6
2	25.01	3.62	17.2	31.4
3	25.37	3.46	18.2	37.8
4	25.04	3.94	16.3	37.6
5	25.16	4.04	16.1	37.2

Table 5: Evolution of the annual mean values of the BMI categories (WHO classification) for the sample population.

BMI	Years				
	1	2	3	4	5
< 18.5 Underweight	14.3%	14.6%	5.5%	9.2%	10.5%
18.5 -25 Normal	26.2%	37.1%	50.5%	46.8%	44.7%
25 -30 Overweight	54.8%	47.2%	34.9%	35.5%	31.6%
>30 Obese	4.8%	5.6%	9.2%	8.5%	13.2%

Figures: A: Kaplan Meier survival graph of patients with and without malnutrition and albumin <3.8 g/dl. **B:** Kaplan Meier survival graph of patients with and without malnutrition and BMI < 23kg/m².

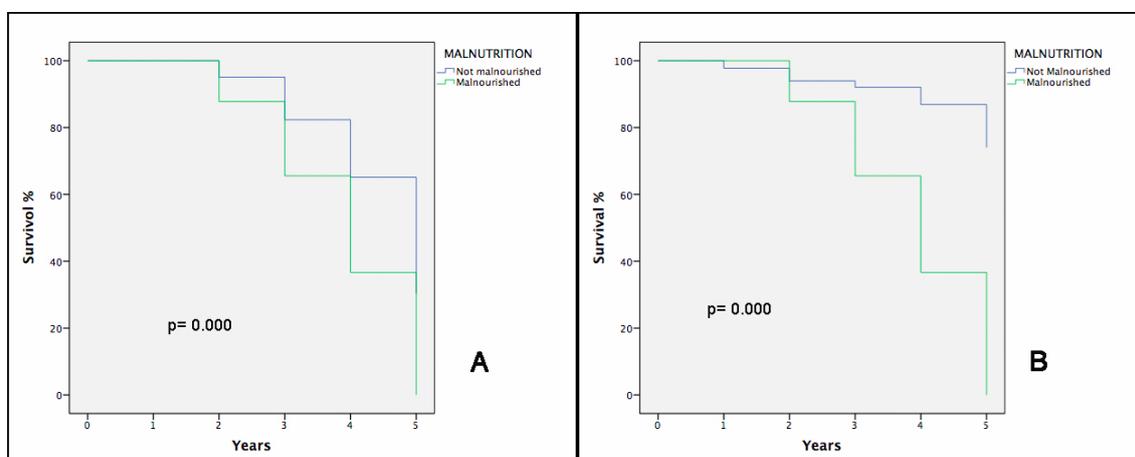


Table 6: Evolution of the mean volume assessments values of the sample population.

	Predialysis	Postdialysis	p
Intracellular water (ICW), L	22.8 ± 5.6	21.4 ± 4.1	0.822
Extracellular water (ECW), L	16.7 ± 3.6	15.3 ± 2.4	0.373
Total Body Water L	39.5 ± 4.19	36.7 ± 7,4	0.298

Variables expressed as mean ± SD. * p > 0.05 vs. predialysis